

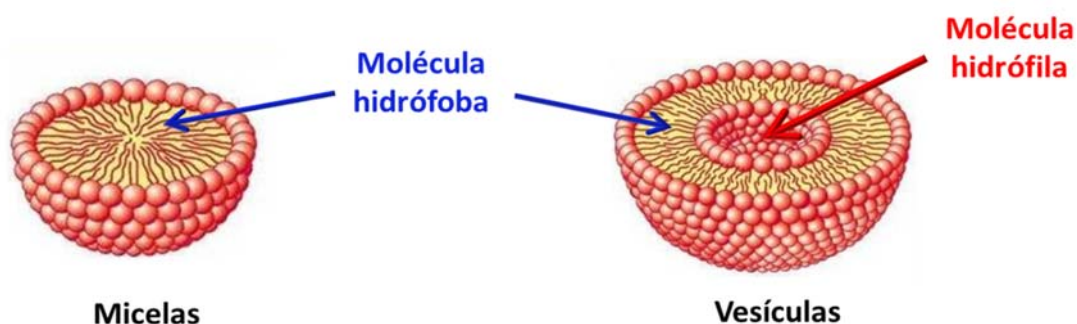
Trabajo final de grado

“Funcionalización de fosfazenos para obtener derivados anfifílicos para uso como transportadores de fármacos.”

Autor: Pedro Jurado Casorrán

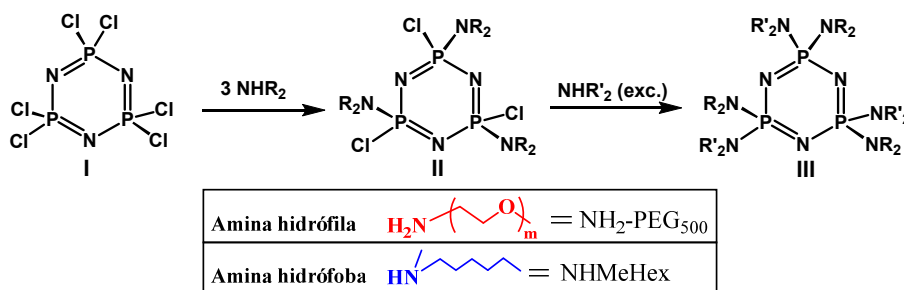
Dirigido por Dra. Josefina Jiménez

Septiembre de 2019



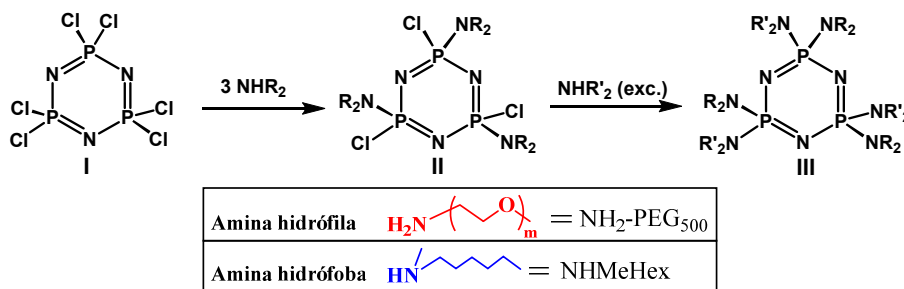
RESUMEN

En este trabajo se han sintetizado y caracterizado nuevos compuestos anfífilos basados en un ciclotrifosfazeno funcionalizado con aminas hidrófilas como 2-metoxietilamina o $\text{NH}_2\text{PEG}_{500}$ y aminas hidrófobas como dimetilamina o hexil metilamina. Como otros derivados anfífilos, se espera que estos nuevos fosfazenos sean capaces de autoensamblarse en micelas o vesículas, útiles como transportadores de fármacos. En la estrategia sintética se ha probado a introducir primero tanto el grupo hidrófilo como el hidrófobo, buscando obtener la mayor selectividad posible hacia el derivado trisustituido-nongeminal (derivado II en la siguiente Figura), lo que se ha conseguido finalmente introduciendo primero el grupo hidrófobo. Una vez sintetizados los ciclotrifosfazenos hexasustituidos anfífilos (derivados III en la Figura), se ha aprovechado la basicidad de los nitrógenos del anillo fosfazeno, para coordinar fragmentos metálicos de oro y plata. Se espera que los nuevos metalofosfazenos obtenidos tengan propiedades antitumorales, las cuales unidas al carácter anfílico de los compuestos, les hace que sean candidatos para encapsular fármacos hidrófilos o hidrófobos (en función del agregado que formen), además de contener el segundo fármaco (del metal) unido químicamente al fosfazeno.



ABSTRACT

In this work, we have synthesized and characterized new amphiphilic compounds based on a cyclophosphazene functionalized with hydrophilic amines, such as 2-methoxyethylamine or $\text{NH}_2\text{PEG}_{500}$, and hydrophobic ones, such as dimethylamine or hexyl methylamine. These new derivatives are expected to be able to self-assemble giving micelles or vesicles, with potential utility in drug-delivery applications. In the synthetic strategy, we have tried to introduce both the hydrophilic group and the hydrophobic one at the first step of the reaction, looking for the maximum possible selectivity to the trisubstituted-*nongeminal* derivative (compound II in the figure), which has finally been achieved introducing the hydrophobic group first. Once synthesized the amphiphilic hexasubstituted cyclophosphazene, we have taken advantage of the basicity of the nitrogens of the phosphazene ring to coordinate metallic fragments of gold and silver. The new metallophosphazenes are expected to have antitumoral properties which, together with their amphiphilic properties, will make them candidates to encapsulate hydrophilic or hydrophobic drugs (depending on the aggregate they form) as well as including the second drug (the metallic fragment), which is chemically joined to the phosphazene.



INDICE

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	pág 1
II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	pág 6
II.1. Síntesis y caracterización de nuevos aminociclotrifosfazenos anfífilos...	pág 6
II.1.1. Síntesis.....	pág 6
II.1.2. Caracterización de los nuevos fosfazenos.....	pág 14
II.2. Síntesis y caracterización de nuevos metalofosfazenos.....	pág 16
III. CONCLUSIONES.....	pág 21
IV. PARTE EXPERIMENTAL	pág 21
IV.1. Instrumentación utilizada. Reactivos.....	pág 21
IV.2. Síntesis y datos de caracterización de los compuestos	pág 22
V. ANEXOS.....	pág 26

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

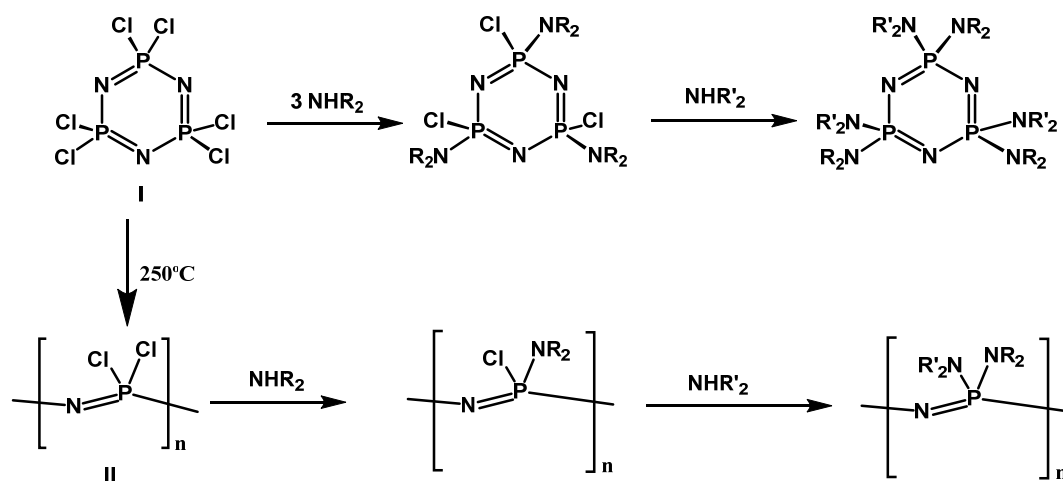
El presente trabajo de fin de grado corresponde a un trabajo de tipo 1, de carácter experimental en el laboratorio y, en concreto, de iniciación a la investigación, incluyendo los siguientes objetivos:

- Aprendizaje de las técnicas de síntesis y de purificación más habituales en el campo de la química, especialmente de la química orgánica e inorgánica.
- Uso e interpretación de las técnicas de caracterización más empleadas en dicho campo.
- Uso y búsqueda bibliográfica.

Para la consecución de los objetivos anteriores se planteó la síntesis y caracterización de fosfazenos anfífilos para su potencial uso como transportadores de fármacos.

Actualmente, es objeto de intensa investigación el desarrollo de nuevos métodos de dosificación que permitan obtener mejores perfiles de eficacia/seguridad de fármacos. Uno de ellos consiste en el uso de moléculas anfífilas con capacidad para autoensamblarse dando lugar a estructuras idóneas para encapsular y liberar fármacos ^[1]. En nuestro grupo de *Cristales Líquidos y Polímeros* de la *Universidad de Zaragoza* se viene trabajando en los últimos años en este campo, en particular en micelas y vesículas poliméricas fotoestimulables.

En esta línea de obtener compuestos capaces de autoensamblarse se conocen también en la bibliografía algunos ejemplos con fosfazenos, objeto de estudio del presente trabajo. De hecho, se ha indicado que estos compuestos son de gran interés en medicina, ^[2] debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y a la existencia de una ruta sintética muy versátil que permite modificar sus propiedades. ^[3, 4] Estos compuestos están formados por un esqueleto de P y N alternados, que incluyen oligómeros cíclicos o lineales y polímeros de alta masa molecular, y que se obtienen principalmente a partir del trímero cíclico comercial, hexaclorociclotrifosfazeno, $N_3P_3Cl_6$ (**I**) tal y como se recoge en el siguiente esquema 1.1.



Esquema 1.1

Este método, por el que se obtienen tanto los trímeros como los polímeros, consiste en la sustitución nucleófila de los átomos de cloro en el trímero clorado $N_3P_3Cl_6$ (**I**) o en el polímero

[1] Yoon S. Lee. *Self-assembly and nanotechnology. A force balance approach*; Jhon Wiley & Sons:2008

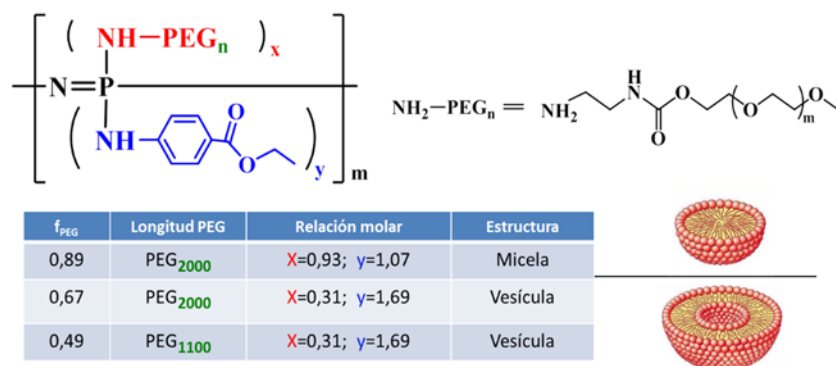
[2] R.S. Ullah, L. Wang, H. Yu, N.M. Abbasi, M. Akram, Z. -ul-Abdin, M. Saleem, M. Haroon, R. U. Khan, Synthesis of polyphosphazenes with different side groups and various tactics for drug delivery. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 23363–23391 y referencias dentro.

[3] H.R. Allcock. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*; John Wiley & Sons: 2002.

[4] A. K. Andrianov. *Polyphosphazenes for Biomedical Applications*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009

análogo, polidiclorofosfazeno (**II**), respectivamente. Este método permite introducir casi cualquier grupo lateral, X, conociéndose así cientos de fosfazenos de fórmula general $[\text{NPX}_2]_n$, cuyas propiedades dependen de dicho grupo. Así, por elección apropiada del grupo lateral es posible modificar la flexibilidad y cristalinidad del material, su solubilidad, su estabilidad química general e, incluso, es posible diseñar materiales con propiedades que son difíciles de obtener con otros polímeros más convencionales. ^[5] Se puede modificar también el carácter hidrófobo/hidrófilo para permitir su autoensamblaje en micelas o vesículas. Hoy se sabe, también, que mediante la introducción de grupos laterales adecuados en la cadena fosfazeno (como ésteres de aminoácidos, alcóxidos, imidazoles o aminas) es posible obtener fosfazenos degradables y sensibles a la hidrólisis. ^[6]

En los últimos años se han desarrollado una variedad de fosfazenos capaces de encapsular fármacos por diferentes métodos, entre ellos mediante hidrogeles, microesferas, micelas o vesículas, pero también mediante conjugados fosfazeno-fármaco (en los que el fármaco está químicamente unido al fosfazeno). ^[2] Así, como los copolímeros orgánicos, los fosfazenos anfífilos se autoensamblan en una variedad de estructuras, incluyendo vesículas y micelas esféricas, que han demostrado ser útiles para la encapsulación de fármacos, especialmente proteínas y fármacos anticancerígenos. Muy recientemente se ha revisado este tema ^[2] y en todos los casos se trata de polifosfazenos anfífilos y en los que se estudia esencialmente cómo influye la proporción hidrófobo/hidrófilo, y la propia estructura de los grupos laterales introducidos, en la estructura autoensamblada resultante. En la Figura 1.1 se recogen alguno de ellos a modo de ejemplo. Los resultados indican que la morfología del autoensamblado varía de micelas a vesículas al disminuir la relación hidrófilo/hidrófobo como consecuencia de (a) modificar la estructura del grupo hidrófobo ^[7] (b) disminuir la longitud de la cadena del grupo PEG hidrófilo ^[8] o (c) modificar la relación molar de los grupos laterales hidrófilo/hidrófobo en la reacción de sustitución macromolecular (valores de x e y en la fórmula recogida en el Figura 1.1). ^[9]

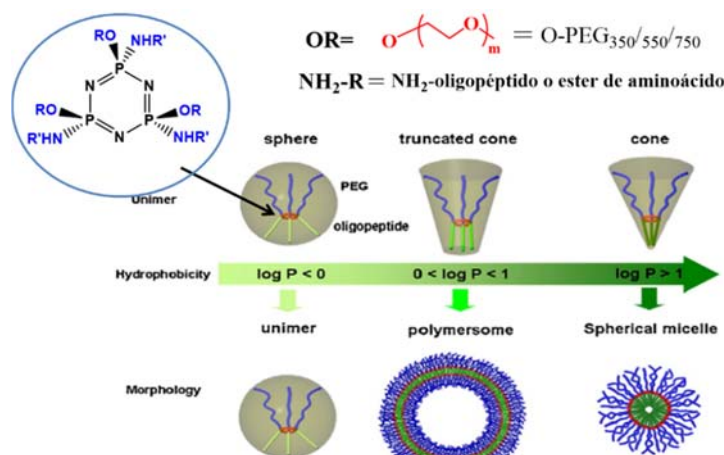


-Figura 1.1-

- [5] (a) C.H. Honeyman, I. Manners, C.T. Morrissey, H.R. Allcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7035 y referencias dentro. (b) G.A. Carriedo, L. Fernández-Catuxo, F.J. García-Alonso, P. Gómez-Elipé, P.A. González, G. Sánchez, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1996**, 59, 1879. (c) C.W. Allen, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 119. (d) R. De Jaeger, M. Gleria, *Prog. Polym. Sci.*, **1998**, 23, 179. (e) H.R. Allcock, J.L. Desorcie, G.H. Riding, *Polyhedron*, **1987**, 6, 119. (f) V. Chandrasekhar, K.R. Justin Thomas, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, 7, 1.
- [6] C. T. Laurencin, M. E. Norman, H. M. Elgendy, S. F. El-Amin, H. R. Allcock, S. R. Pucher and A. A. Ambrosio, Use of polyphosphazenes for skeletal tissue regeneration. *J. Biomed. Mater. Res.*, **1993**, 27, 963–973.
- [7] Fu J, Qiu L. Optimizing Hydrophobic Groups in Amphiphiles to induce Gold Nanoparticle Complex Vesicles for Stability Regulation. *Langmuir*, **2017**, 33, 12291-12299
- [8] C. Zheng, L. Qiu, K. Zhu. Novel polymersomes based on amphiphilic graft polyphosphazenes and their encapsulation of water-soluble anti-cancer drug. *Polymer*, **2009**, 50, 1173–1177.
- [9] J. Xu, Q. Zhao, Y. Jin, L. Qiu. High loading of hydrophilic/hydrophobic doxorubicin into polyphosphazene polymersome for breast cancer therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **2014**, 10, 349-358.

Los ciclotrifosfazenos (CPZ) son también atractivos en este campo. [10] Recientemente se han publicado en la bibliografía CPZ monodispersos con grupos laterales hidrófilos (derivados del poli(etilenglicol), PEG) e hidrófobos (oligopéptidos) que forman micelas termodinámicamente muy estables por auto-ensamblaje en disolución acuosa, [11] con la ventaja adicional frente a los polímeros lineales de un fácil control de su peso molecular debido a la monodispersidad del esqueleto fosfazeno trímero (Figura 1.2).

En esta misma línea, muy recientemente nuestro grupo ha sintetizado fosfazenos trímeros y dendrímeros anfífilos que se autoensamblan en micelas o vesículas dependiendo de la proporción de grupos hidrófilos/hidrófobos en el fosfazeno, del tipo mostrado en la Figura 1.3, que tienen grupos azo fotoestimulables. Estos derivados se obtienen mediante la secuencia mostrada en dicha figura, a partir de un trímero funcionalizado con 6 alquinos, que a su vez se obtiene mediante varias reacciones partiendo el trímero comercial hexaclorociclotrifosfazeno, $N_3P_3Cl_6$.



-Figura 1.2-

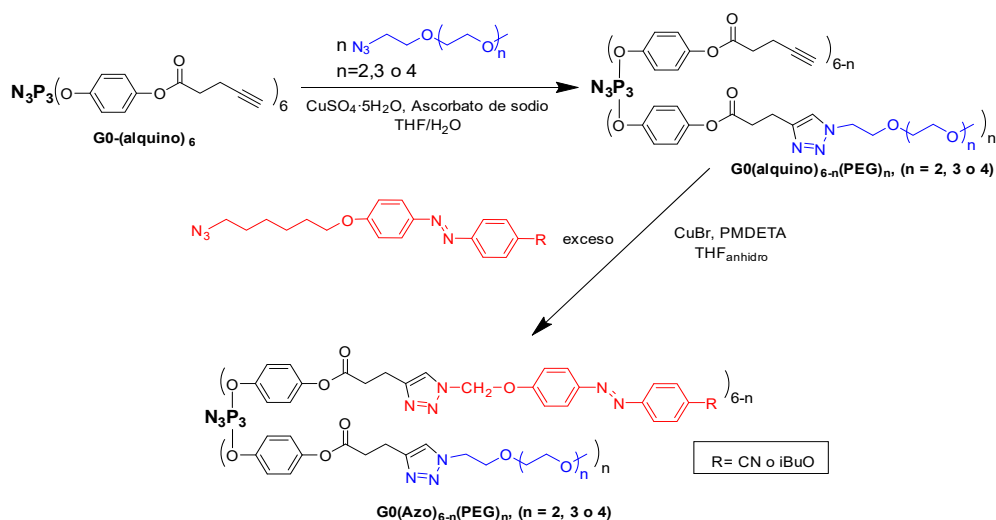
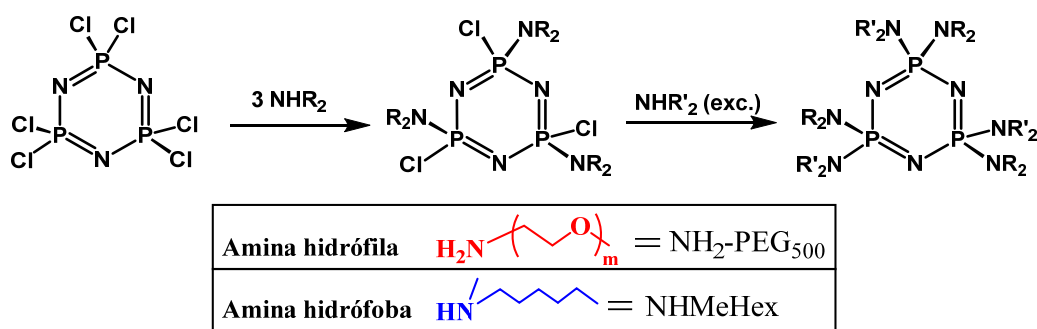


Figura 1.3. Síntesis de los trímeros de fosfazeno anfífilos $G0(Azo)_{6-n}(PEG)_n$ ($n=2, 3$ o 4)

[10] L. Wang, Y.-X. Yang, X. Shi, S. Mignani, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, Cyclotriphosphazene core-based dendrimers for biomedical applications: an update on recent advances. *J. Mater. Chem. B*, **2018**, 6, 884-895.

[11] (a) Y.J. Jun, U.S. Toti, H.Y. Kim, J.Y. Yu, B.M. Jeong, M.J. Jun, Y. S. Sohn, Thermoresponsive Micelles from Oligopeptide-Grafted Cyclotriphosphazenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6173-6176. (b) U.S. Toti, S.H. Moon, H. Y. Kim, Y.J. Jun, B.M. Kim, Y.M. Park, B.M. Jeong, Y. S. Sohn, *J. Control. Release*, **2007**, 73, 137-172.

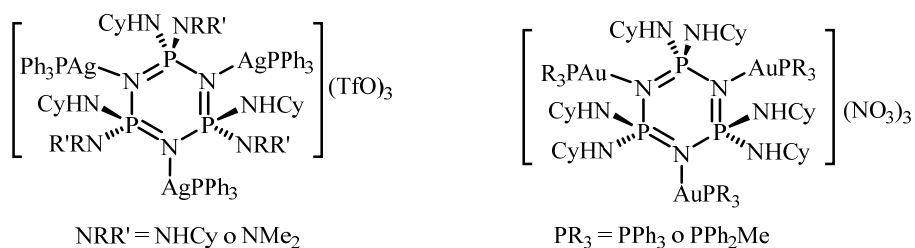
En este trabajo nos propusimos sintetizar y caracterizar nuevos ciclotrifosfazenos anfífilos mediante la funcionalización de este anillo trímico con grupos hidrófilos del tipo poli(etilenglicol) y grupos hidrófobos alifáticos, para la posterior preparación de autoensamblados de potencial utilidad como transportadores de fármacos. La estrategia de síntesis planteada ahora es diferente, consiste en utilizar el método de sustitución nucleófila, comentado anteriormente, a partir del trímico clorado comercial $N_3P_3Cl_6$ (compuesto **I** en el Esquema anterior 1.1), comenzando primero con la sustitución de los tres primeros cloros con una amina y, posteriormente, completar la sustitución de los cloros restantes por la segunda amina (Figura 1.4)



-Figura 1.4 -

En la Figura 1.4, se recogen las aminas hidrófila e hidrófoba que nos interesan, además de la $NHMe_2$ y la 2-metoxietilamina, que son muy parecidas a las recogidas en la figura aunque más económicas por lo que nos planteamos utilizarlas como prueba para optimizar las condiciones de las reacciones, además del interés que tienen los compuestos con dichas aminas por sí mismos.

El interés de introducir en este caso los grupos hidrófilo e hidrófobo mediante una amina se debe a que el conocimiento de la química de los fosfazenos indica que las propiedades básicas de los átomos de nitrógeno del esqueleto fosfazeno dependen de los grupos laterales unidos al fósforo. Grupos laterales dadores (como aminas o alquilo) aumentan la basicidad y permiten su coordinación a metales de transición. De hecho, en la actualidad se conocen algunos metalofosfazenos con este tipo de coordinación,^[12, 13] entre ellos los sintetizados en nuestro grupo de investigación, que mostramos en la Figura 1.5 en los que el fosfazeno está coordinado a metales como oro y plata.



-Figura 1.5 -

- [12] (a) V. Chandrasekhar, S- Magendran. Phosphazenes as scaffolds for the construction of multi-site coordination ligands. *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, 30, 193-203. (b) V. Chandrasekhar, V. Krishnan. Advances in the chemistry of chlorocyclophosphazenes. *Adv. Inorg. Chem.*, **2002**, 53, 159-211
- [13] (a) F.J. García-Alonso, P. Wisian-Neilson. Backbone Coordination of Poly(alkyl/arylphosphazenes). *Polym. Prepr.*, **1993**, 34(1), 264-265. (b) Y.W. Chen-Yang, J.J. Hwang, J.Y. Kau. Polybisaminophosphazene-Silver Nitrate Complexes: Coordination and Properties. *Polym. Chem.*, **1997**, 35:6, 1023-1031. (c) P.I. Richards, A. Steiner. Cyclophosphazenes as Nodal Ligands in Coordination Polymers. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 2810-2817. (d) M. Gonsior, S. Antonijevic, I. Krossing. Silver Complexes of Cyclic Hexachlorotriphosphazene. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1997-2008.

Estos compuestos mostrados en la Figura 1.5 han sido estudiados muy recientemente en nuestro grupo de investigación y han revelado tener una excelente actividad citotóxica frente a dos líneas tumorales humanas MCF7 (cáncer de mama) y HepG2 (cáncer de hígado). En concreto, los valores IC₅₀ para dichos compuestos fueron, en ambas líneas tumorales, del orden de entre 5 y 10 veces menores que los del cisplatino, un fármaco utilizado actualmente en quimioterapia, lo que significa que son mucho más tóxicos que el cisplatino. ^[14] Las propiedades de compuestos de oro y plata en medicina son conocidas desde antiguo. ^[15] En el caso de la plata como antiséptico, antibacteriano y como antiinflamatorio, y recientemente como agente antitumoral. ^[16] C.N. Banti y S.K. Hadjikakou han revisado recientemente este tema. ^[16a] Un compuesto de oro, auranofin, se ha utilizado desde mitades de los años 1930 contra la artritis reumatoide y, recientemente, están siendo también muy estudiadas las propiedades antitumorales de los compuestos de oro. ^[15, 17]

Dados estos antecedentes, los ciclofosfazenos anfífilos que pretendemos sintetizar son candidatos idóneos para su coordinación a derivados de oro y plata, que es esperable que presenten propiedades antitumorales similares a las de los compuestos obtenidos previamente en nuestro grupo (ver Figura 1.5). Pretendemos, por tanto, explorar la coordinación de dichos ciclofosfazenos anfífilos a un complejo de oro y a otro de plata. De conseguirlo, dichos compuestos serían conjugados fosfazeno-fármaco (el fármaco está químicamente unido al fosfazeno), que a su vez podrían ensamblarse para dar agregados capaces de alojar físicamente otro fármaco en su interior.

A continuación, en el siguiente apartado II, recogemos los resultados obtenidos en este trabajo y su discusión. Las conclusiones se recogen en el apartado III y las condiciones concretas de obtención de los compuestos que se describen en esta memoria, junto con los datos de caracterización, se recogen en el apartado IV (parte experimental). Los espectros de infrarrojo (IR), de resonancia magnética nuclear (RMN) y masas se recogen en el anexo.

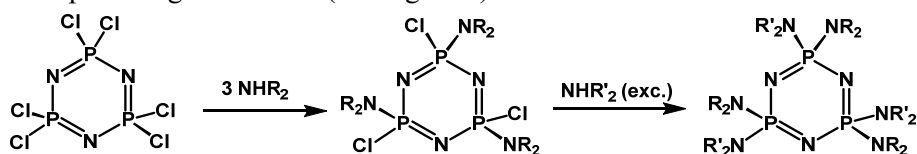
-
- [14] E. Gascón, S. Maisanaba, I. Otal, E. Valero, G. Repetto, P.G. Jones, J. Jiménez. (Amino)cyclophosphazenes as multisite ligands for the synthesis of antitumoral and antibacterial silver(I) complexes. Enviado para su publicación.
- [15] S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi, J.I. Lachowicz, G. Crisponi, M.A. Zoroddu. Noble metals in medicine: Latest advances. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 284, 329–350
- [16] (a) C.N. Banti, S.K. Hadjikakou. Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver (I) compounds. *Metallomics*, 2013, **5**, 569-596; y referencias dentro. (b) L. Ortego, M. Meireles, C. Kasper, A. Laguna, M.D. Villacampa, M.C. Gimeno. Group 11 complexes with amino acid derivatives: Synthesis and antitumoral studies. *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, 156, 133-144. (c) A. Johnson, I. Marzo, M. C. Gimeno. Ylide Ligands as Building Blocks for Bioactive Group 11 Metal Complexes. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11693 – 11702.
- [17] (a) Vanesa Fernández-Moreira, Cynthia Val-Campillo, a Isaura Ospino, Raquel P. Herrera, c Isabel Marzo, Antonio Laguna M. Concepción Gimeno Bioactive and luminescent indole and isatin based gold(I) derivatives. *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 3098–3108. (b) J. Quero, S. Cabello, T. Fuertes, I. Mármol, R. Laplaza, V. Polo, M. C. Gimeno, Ma.J. Rodríguez-Yoldi, E. Cerrada. Proteasome versus Thioredoxin Reductase Competition as Possible Biological Targets in Antitumor Mixed Thiolate-Dithiocarbamate Gold(III) Complexes. *Inorg. Chem.* **2018**, 57, 10832–10845.

II.1.- SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS AMINOCICLOTRIFOSFAZENOS ANFÍFILOS.

II.1.1.- Síntesis.

En esta sección se van a describir los métodos utilizados para la preparación de nuevos ciclotrifosfazenos anfífilos. Como grupos hidrófobos a introducir en el anillo fosfazeno se han utilizado, dimetilamina y hexil metilamina. Y como grupos hidrófilos 2-metoxietilamina y $\text{NH}_2\text{-PEG}_{500}$. Las aminas dimetilamina y 2-metoxietilamina son mucho más económicas que la hexil metilamina y la $\text{NH}_2\text{-PEG}_{500}$, respectivamente, por lo que se utilizaron como prueba para optimizar las condiciones de las reacciones, además del interés que tienen los compuestos con dichas aminas por sí mismos.

El método de síntesis planteado para obtener estos ciclotrifosfazenos anfífilos consiste en la reacción del trímero comercial hexaclorotrifosfazeno ($\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$) con la amina correspondiente en la relación molar apropiada, según el grado de sustitución que se desea obtener, y posterior sustitución nucleófila del resto de átomos de cloro por la segunda amina (ver Figura 1).



-Figura 1-

Existen dos posibilidades de realizar esta sustitución, (1) comenzar introduciendo la amina hidrófila (2-metoxietilamina o $\text{NH}_2\text{-PEG}_{500}$) y posteriormente completar la sustitución con la amina hidrófoba (dimetilamina o hexil metilamina), o (2) mediante el proceso inverso, es decir comenzar con la introducción de la amina hidrófoba primero. En principio, se prefería comenzar añadiendo la amina hidrófila, concretamente por dos motivos. El primero es que la amina $\text{NH}_2\text{-PEG}_{500}$ es mucho más cara que la amina hidrófoba hexil metilamina y, puesto que los últimos tres cloros son mucho más costosos de sustituir, para la sustitución completa se requiere añadir exceso de la segunda amina y condiciones de reacción más drásticas, de acuerdo con la bibliografía [1] y la experiencia del grupo de investigación. Los tres primeros cloros del trímero $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$, sin embargo, se sustituyen más fácilmente, normalmente se requieren cantidades estequiométricas y temperatura ambiente (RT), por lo que en principio conviene añadir en primer lugar la amina menos económica. El segundo motivo es que el exceso añadido de la segunda amina se prevé que sea mucho más tedioso de eliminar en el caso de la hidrófila, de acuerdo con experiencias previas del grupo de investigación con compuestos similares. A pesar de ello, al realizar el estudio de la reacción con las aminas de prueba, se comprobó que la reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con las aminas hidrófobas (NHMe_2 o NHMeHex) era mucho más selectiva que la reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con la amina hidrófila, 2-metoxietilamina, por lo que finalmente se introdujo primero la amina hidrófoba, como se explica a continuación.

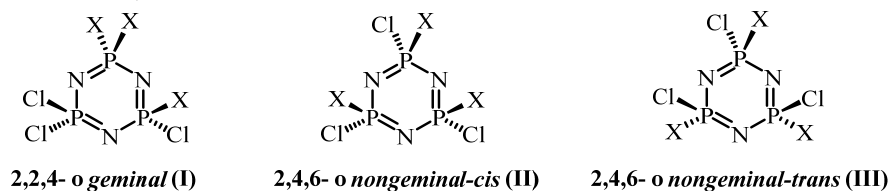
A este respecto, debe indicarse que la reacción de sustitución nucleófila de los cloros en $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ha sido bastante estudiada con el interés puesto en los mecanismos regio- y estereoquímicos [2,3]. En

[1] (a) H.R. Allcock. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*; John Wiley & Sons: 2002. (b) Gleria, M.; De Jaeger, R.; Eds. *Applicative Aspects of Cyclophosphazenes*. Nova Science Publishers, Inc.: New York, **2004**.

[2] (a) C.W. Allen. Regio- and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 119-135. (b) R.A. Shaw. The Reactions of Halogenocyclophosphazenes with Nitrogenous Bases. *Z. Naturforsch. B*, **1976**, *31*, 641- 667 (c) S.S. Krishnamurthy, A.C. Sau, M. Woods. Cyclophosphazenes. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, **1978**, *21*, 41-112.

[3] (a) K. Brandt, I. Porwolik-Czomperlik, M. Siwy, T. Kupka, R.A. Shaw, D.B. Davies, M.B. Hursthouse, G.D. Sykara. Thermodynamic vs Supramolecular Effects in the Regiocontrol of the Formation of New Cyclotriphosphazene-Containing Chiral Ligands with 1,1'-Binaphthyl Units: Spiro vs Ansa Substitution at the N_3P_3 Ring. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12432-12440. (b) H. Wu, S. Meng. ^{31}P NMR Analysis of Cyclotriphosphazenes. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1998**, *37*, 675-683. (c) M. B. McIntosh, T.J. Hartle, H.R. Allcock.

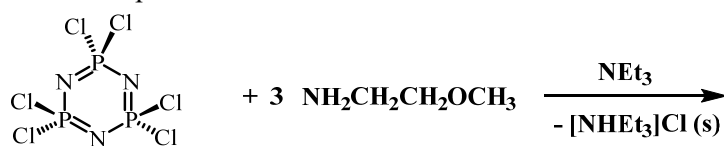
particular, la sustitución parcial de los cloros en el hexaclorociclotrifosfazeno usualmente resulta no solo en la obtención de productos con diferente grado de sustitución sino también en varios isómeros posicionales y geométricos que no son fáciles de separar de la mezcla. Así, las reacciones para dar los derivados trisustituídos $N_3P_3Cl_3X_3$ normalmente dan, no solo los regioisómeros trisustituídos, 2,2,4- y 2,4,6- (la numeración empieza en el átomo de N), que son conocidos también como isómeros geminal (*gem-*) y nongeminal (*nongem-*), respectivamente, sino también los derivados di- y tetrasustituídos en menor cantidad. Además, los derivados *nongeminales* pueden existir en dos formas estereoisómeras, una de ellas con los tres sustituyentes hacia el mismo lado del plano del anillo fosfazeno (*nongeminal-cis*) y la otra con dos sustituyentes hacia un lado y el tercero hacia el otro (*nongeminal-trans*) (ver Figura 2, donde se recogen los tres isómeros).



-Figura 2-

Las reacciones de sustitución de $N_3P_3Cl_6$ con aminas han sido solo algo estudiadas en la bibliografía, de forma que no se conocen todos los factores involucrados en el mecanismo de sustitución, aunque sí se conoce que puede variar, no sólo con el nucleófilo utilizado (amina utilizada, en este caso), sino también con las condiciones experimentales, tales como temperatura, disolvente y estequiometría. [2]

Así, de acuerdo con todo lo anterior, llevamos a cabo en primer lugar la reacción de $N_3P_3Cl_6$ con la amina hidrófila 2-metoxietilamina, en relación molar 1:3, en THF como disolvente y en atmósfera inerte, y en presencia de NEt_3 como abstractor de cloruro de hidrógeno. En la parte experimental de esta memoria se especifican las condiciones concretas.



-Figura 3-

La reacción evolucionó después de aprox. 1 h con precipitación de cloruro de amonio, insoluble en THF, y sustitución de los átomos de cloro. El análisis de la disolución resultante, después de filtrar el cloruro de amonio, mediante RMN de $^{31}P\{^1H\}$ indicó que se trata de una mezcla de productos en la que se observa el producto trisustituído *nongeminal*, además del derivado *geminal* y los disustituídos *nongeminal* y *geminal*. Todos los compuestos observados en la mezcla de reacción los hemos identificado mediante espectroscopia de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ debido a la posición y multiplicidad de las señales observadas, que son similares a las que aparecen para otros aminociclotrifosfazenos [4, 5] y que hemos recogido en la Tabla 1. Es importante mencionar que la espectroscopia de RMN es una de la herramientas más útiles para la caracterización estructural de los ciclofosfazenos, puesto que la información estructural más importante es deducible de los desplazamientos químicos y del acoplamiento spin-spin observado en los espectros de RMN de $^{31}P\{^1H\}$. [6, 7] Puesto que sin embargo, como se mencionó anteriormente, no se

Synthesis and Reactivity of Alkoxy, Aryloxy, and Dialkylamino Phosphazene Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 884-885.

[4] E. Gascón, S. Maisanaba, I. Otal, E. Valero, G. Repetto, P.G. Jones, J. Jiménez. (Amino)cyclophosphazenes as multisite ligands for the synthesis of antitumoral and antibacterial silver(I) complexes. Enviado para su publicación.

[5] V. Chandrasekhar, K. Vivekanandan, S. Nagendran, G.T. Senthil Andavan, N.R. Weathers, J.C. Yarbrough, A.W. Cordes. Cycloalkylaminocyclo- and Polyphosphazenes: X-ray Crystal Structures of gem-Tetrakis(cyclohexylamino)dichlorocyclophosphazene and Octakis(cyclopropylamino)-cyclotetraphosphazene. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6192-6198.

[6] (a) Allen, C. W. Regio- and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 119-135. (b) Ramachandran, K.; Allen, C.W. (Vinyloxy)chlorocyclophosphazenes. *Inorg. Chem.*

tienen demasiados datos de estas reacciones con aminas como nucleófilos y, por tanto, de datos de RMN, en este trabajo se llevaron a cabo también las reacciones con la misma amina con estequiometrías 1:1 y 1:2 en condiciones de reacción similares a la anterior de 1:3 como ayuda para identificar todos los productos de la reacción. [8] En la Figura 4 se muestran, como ejemplo, los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla obtenida en la reacción 1:1 y en la reacción 1:3 (después de separar el precipitado de cloruro de amonio).

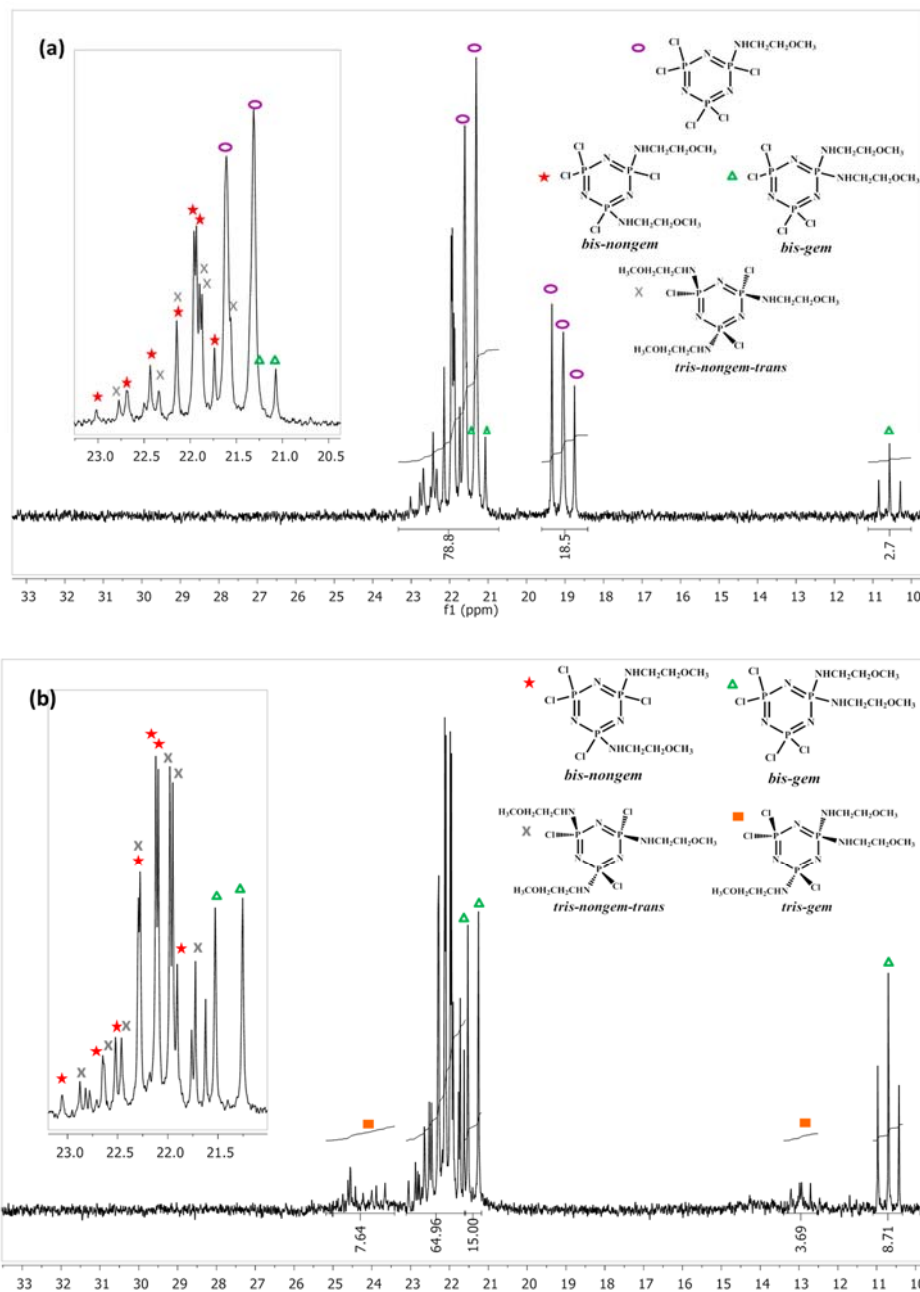


Figura 4. Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción de (a) $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con 1 mol de 2-metoxietilamina en presencia de exceso de NEt_3 y (b) $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con 3 mol de 2-metoxietilamina en presencia de exceso de NEt_3 . Como en el caso de los derivados trisustituidos *nongeminales*, los compuestos di- y tetrasustituidos *nongeminales* también pueden presentarse en forma de dos estereoisómeros, *cis* o *trans*.

1983, 22 1445-1448. (c) Chen-Yang, Y. W.; Chien, W. S.; Chung, J. R. The synthesis, characterization and reaction of (propargyloxy)chlorocyclotriphosphazenes. *Polyhedron* **1989**, 8, 1517-1522.

[7] J. Jiménez, L. Callizo, J.L. Serrano, J. Barberá, L. Oriol. Mixed-Substituent Cyclophosphazenes with Calamitic and Polycatenar Mesogens. *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 7907-7921

[8] Esta estrategia está basada en el hecho de que es esperable que el producto mayoritario de la reacción de sustitución sea el correspondiente a la relación estequiométrica utilizada.

II. Resultados y Discusión

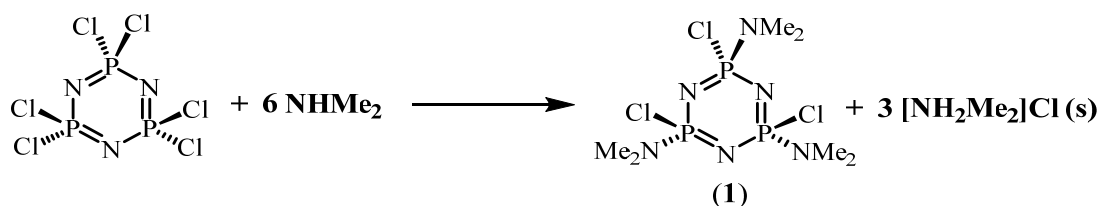
Tabla 1. Compuestos detectados por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en la mezcla de reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ y $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ en presencia de NEt_3 en relación molar 1:1, 1:2 y 1:3. Datos en CDCl_3 , valores en ppm. R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

COMPUESTO	% ^a	Sist. spin	$\delta[\text{PCl}_2]$	$\delta[\text{PCl}(\text{NHR})]$	$\delta[\text{P}(\text{NHR})_2]$
$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$	----	A_3	20.6 (s)	----	----
$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_5(\text{NHR})$	----	AB_2	21.46 (d)	19.05 (t) [47.8]	
2,4- $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_4(\text{NHR})_2$ (<i>nongeminal</i>)	~ 31	$\text{A}_2\text{B}(\text{cis o trans})$	22.39	21.84	----
2,2- $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_4(\text{NHR})_2$ (<i>geminal</i>)	~ 26	AX_2	21.18 (d)	----	10.57 (t) [45.4]
2,4,6-cis- $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NHR})_3$ (<i>nongeminal</i>)	----	A_3	----	[b]	----
2,4,6-trans- $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NHR})_3$ (<i>nongeminal</i>)	~ 31	AB_2	----	δ_{A} : 22.31 δ_{B} : 21.75	----
2,2,4- $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NHR})_3$ (<i>geminal</i>)	~11	ABX	~ 24.5 (dd)	~ 24 (dd)	~ 13 (dd)

^a Porcentaje calculado mediante la integración de las señales del espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción final 1:3. ^b Compuesto posiblemente presente en la mezcla, aunque no ha sido posible su asignación.

Es importante comentar que, como se observa en la Tabla 1, la posición de resonancia del mismo tipo de fósforo se desplaza a campo más bajo (es decir, a ppm más altos) al aumentar el grado de sustitución. Esta observación que es conocida en la química de estos derivados, independientemente de cuál sea el grupo lateral, ^[7] nos ha resultado muy útil también para la identificación de los compuestos formados y, como se indicará después, para el seguimiento de las reacciones de sustitución probadas.

Así, como consecuencia de la no selectividad en la reacción de sustitución con la amina hidrófila y la previsible elevada dificultad de separar los productos de la reacción para obtener puro el derivado *nongeminal*-trisustituido, se probó a utilizar la segunda estrategia considerada, es decir, la sustitución de los tres primeros cloros de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ por la amina hidrófoba. Así, se llevó a cabo la reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con dimetilamina, en relación molar 1:6, en THF como disolvente y en atmósfera inerte (ver Figura 5).



-Figura 5-

En este caso la reacción (Figura 5) evoluciona de forma regio- y estereoselectiva conduciendo principalmente al derivado *nongeminal-trans* trisustituido, *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ (1), que puede separarse en este caso fácilmente de otros productos de sustitución por su mayor insolubilidad en éter de petróleo o hexano, como se recoge en la parte experimental de esta memoria. Así, la obtención del compuesto puro es muy simple. Consiste en filtrar la mezcla de reacción, para eliminar el cloruro de amonio formado insoluble en el medio, evaporar la disolución resultante a sequedad y adicionar éter de petróleo para precipitar el compuesto.

Este compuesto sí se conocía en la bibliografía. No obstante, para su identificación y para comprobar su pureza, se han utilizado las técnicas habituales, análisis elemental, IR, RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y masas. Así sus datos de análisis elemental y su espectro de masas indican que la composición del compuesto obtenido es $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ y sus datos espectroscópicos de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H indican que se trata del derivado *nongeminal-trans*. El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ es especialmente indicativo de su

configuración *nongeminal-trans*. Este espectro muestra un multiplete debido a un sistema de spin AB_2 (ver Figura 6a). El derivado *geminal*-trisustituido (compuesto I en la Figura 2) habría dado un sistema de spin AX_2 , es decir un doblete y un triplete (puesto que ambos fósforos tienen entornos muy diferentes), y el derivado *nongeminal-cis* (compuesto II en la Figura 2) habría dado un sistema de spin A_3 , es decir un singlete.

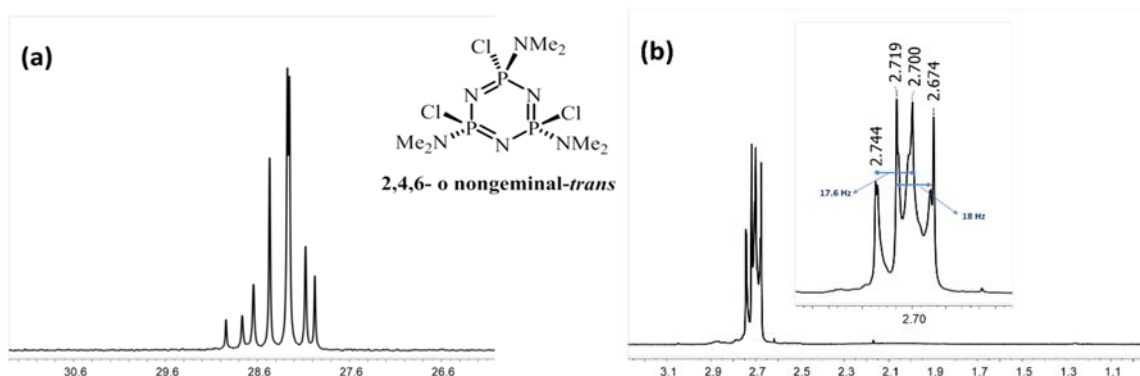
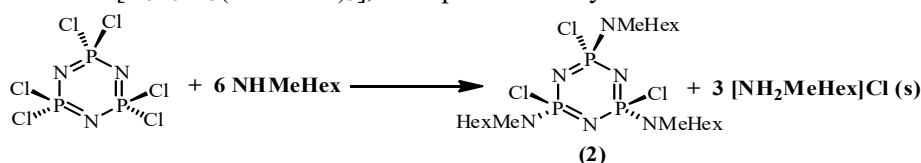


Figura 6. Espectros de RMN de (a) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y (b) ^1H de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ (**1**) en CDCl_3

Los espectros de RMN de ^1H de todos los productos de la aminólisis de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con dimetilamina se conocen en la bibliografía, ^[9] también el de éste compuesto *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$. Como los autores comentan en la bibliografía, la interpretación detallada de esos espectros es difícil debido a su complejidad. En la situación más simple, que corresponde a la presencia de un único tipo de grupo lateral dimetilamino, el espectro consiste de un pseudo-doblete centrado a aprox. 2.50-2.70 ppm (con una estructura ancha adicional entre los dos picos externos) ^[9] y con una separación entre las dos señales externas (constante de acoplamiento aparente $J'(\text{P-H})$ o N) que varía entre 11 y 18 Hz. Se sabe, además, que el valor de esta constante N es dependiente de la naturaleza del segundo sustituyente enlazado directamente al fósforo que lleva el grupo NMe_2 . En concreto, el valor de N cuando se trata de un grupo $\text{PCl}(\text{NMe}_2)$ es de aprox. 18 Hz y para un grupo $\text{P}(\text{NMe}_2)_2$ o $\text{P}(\text{NMe}_2)(\text{NR}_2)$ es de 11 Hz. ^[9] Así, la constante de acoplamiento indica los grupos unidos a los átomos de P y el número de dobletes indica el número de entornos diferentes. El espectro de RMN de ^1H del compuesto **1** muestra dos pseudo-dobletes, cada uno con N de aprox. 18 Hz (ver Figura 6b), como está indicado en la bibliografía. ^[9a] Este valor de N está de acuerdo con el hecho de que los grupos $-\text{NMe}_2$ estén localizados en átomos de fósforo distintos, es decir con la presencia de grupos $\text{PCl}(\text{NMe}_2)$ y, por tanto, que se trate del derivado *nongeminal*. La presencia de dos pseudo-dobletes confirma que se trata del isómero *trans*.

La sustitución de los tres primeros cloros en $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ por la otra amina hidrófoba, NHMeHex , requirió mucho más tiempo de reacción. Así, la adición de hexil metilamina a una disolución de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ en THF, en relación molar 6:1 y en atmósfera inerte (ver Figura 7) evolucionó de forma semejante a la anterior, dando sin embargo una mezcla de compuestos en la que, después de 18 h de reacción, el derivado deseado *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NHMeHex})_3]$, es el producto mayoritario.

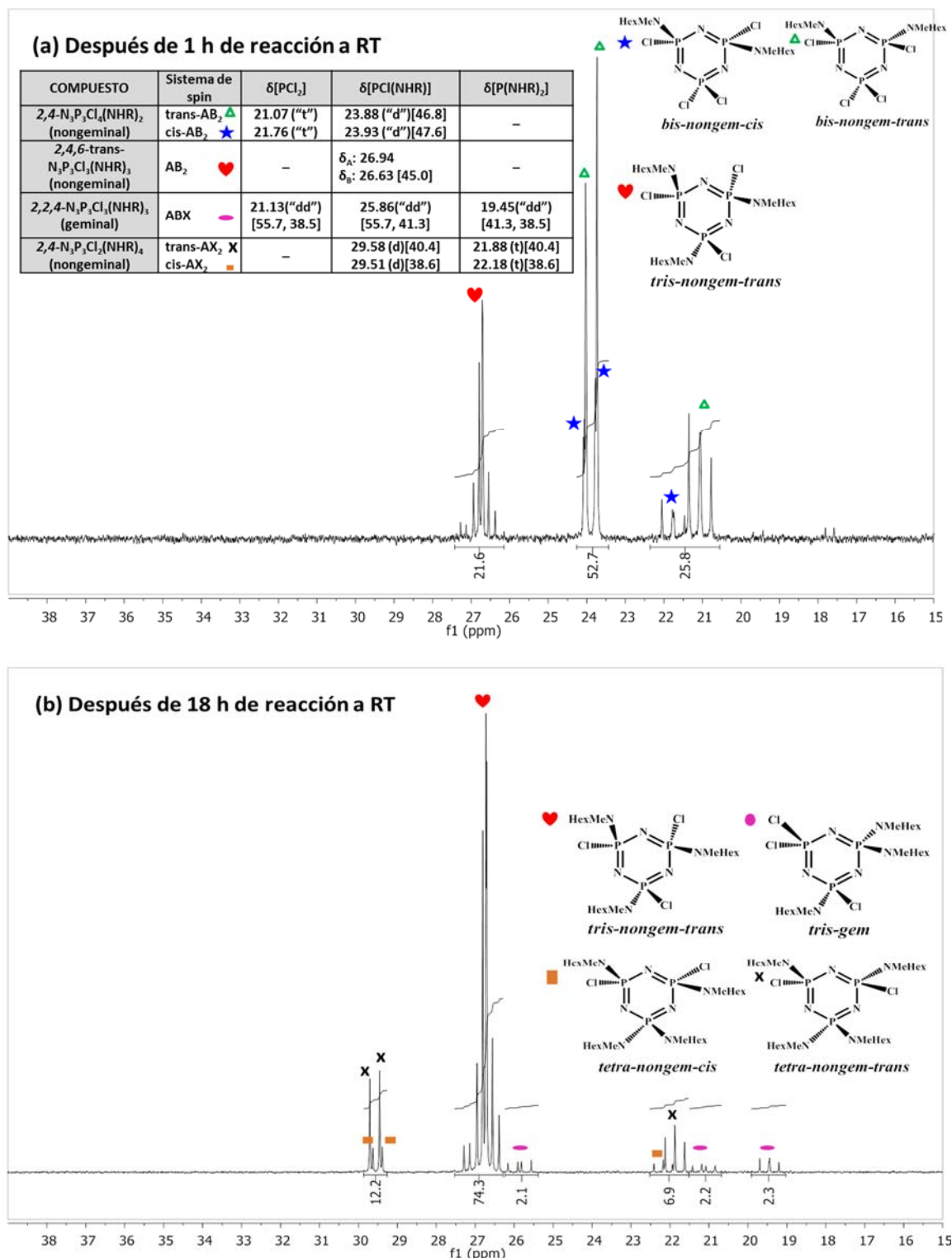


-Figura 7-

[9] (a) C.T. Ford, F.E. Dickson, I.I. Bezman. Positional and cis-trans Isomeric Dimethylaminotriphosphonitriles. The Use of ^1H Nuclear Magnetic Resonance in Configurational Analysis. *Inorg. Chem.*, **1964**, 3, 177-182. (b) R. Keat, R.A. Shaw. Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part IX. The Reaction of Dimethylamine with Hexachlorocyclotriphosphazatriene: The Replacement Pattern and the Structure of the Products. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2215.

II. Resultados y Discusión

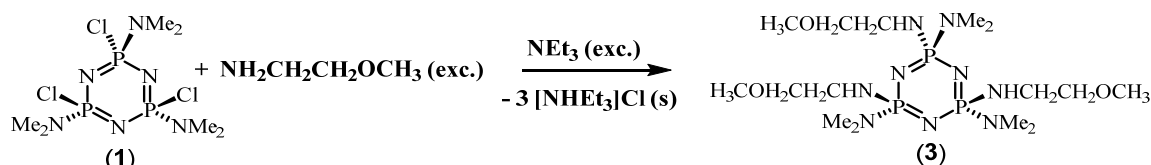
El avance de la reacción se monitoriza mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y de ^1H . Así, mientras la reacción avanza, el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ pasa de ser un singlete, del producto de partida, a varias señales de uno o varios sistemas de spin AX_2 o AB_2 a finalmente otro sistema AB_2 fundamentalmente, del producto final (ver Figura 8).



observadas. En la Tabla 2, incluida en la Figura 8a, recogemos las señales de los compuestos observados. La variación en la posición de resonancia al aumentar el grado de sustitución, comentado anteriormente, ha sido especialmente de ayuda en la identificación de los compuestos y en el seguimiento de la reacción. En la figura 8b se recoge la mezcla final de la reacción, en la que se observan además del compuesto *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (74 %), los derivados tetrasustituídos [N₃P₃Cl₂(NMeHex)₄] (ambos isómeros, *trans*-15 % y *cis*- 4 %, respectivamente), y otro compuesto que parece corresponder con el trisustituído *geminal* (7%). El porcentaje de cada uno de ellos en la mezcla se ha calculado de forma aproximada mediante la integración de las señales en el RMN de ³¹P{¹H}. Otra diferencia importante con la reacción de NHMe₂ es que el compuesto deseado *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (2) no pudimos separarlo del resto compuestos de la mezcla.

Una vez obtenidos los derivados trisustituídos, procedimos a realizar la sustitución de los restantes cloros con la amina hidrófila. Como se ha indicado, se llevó a cabo primero la reacción con la amina más económica y previsiblemente más fácil de separar su exceso, 2-metoxietilamina.

Así, la reacción del derivado *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] (1) con 2-metoxietilamina en exceso y en presencia de trietilamina como abstractor de cloruro de hidrógeno, en THF, evolucionó con la sustitución de todos los átomos de cloro presentes en el producto de partida después de 18 h de reacción a RT y 4 h más a reflujo bajo agitación magnética en atmósfera inerte de argón, dando el compuesto deseado.

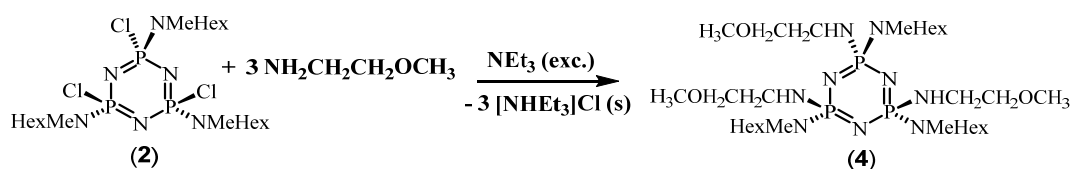


-Figura 9-

Nuevamente, el avance de la reacción se monitorizó mediante RMN de ³¹P{¹H} y de ¹H. Así, mientras la reacción avanza, el espectro de RMN de ³¹P{¹H} pasa de ser un sistema AB₂, del producto de partida, a una señal complicada de uno o varios sistemas de spin AX₂ o AB₂ a, finalmente, otro sistema AB₂ del producto final que aparece desplazado en su posición de resonancia con respecto al inicial del producto de partida (a aprox. 21.5 ppm frente a aprox. 28 ppm del producto de partida, todos los datos en CDCl₃ como disolvente).

Este nuevo compuesto se aísla puro mediante un método simple que consiste en filtrar la mezcla de reacción, para eliminar el cloruro de amonio formado insoluble en el medio, evaporar la disolución resultante a sequedad y lavar con hexano. El compuesto *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] (3) se obtiene como un aceite viscoso de color ligeramente amarillo que se seca en la estufa de vacío durante 5 días, para eliminar el disolvente y algo de exceso de la amina que queda en la mezcla.

A pesar de que el derivado *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (2) no fuimos capaces de obtenerlo puro, sino mezclado con otros productos de sustitución en menor cantidad, estudiamos también su reacción con las aminas hidrófilas. Así, en primer lugar se llevó a cabo la reacción de la mezcla obtenida en la reacción de N₃P₃Cl₆ con hexil metilamina (ver Figura 8b) con 2-metoxietilamina. La reacción se realizó, en primer lugar, con la cantidad estequiométrica de amina necesaria para sustituir los tres cloros presentes en el producto de partida (ver Figura 10), como prueba para emplear la menor cantidad posible de la amina y así evitar posteriores problemas de eliminación de su exceso, que se prevé difícil en el caso de la amina NH₂-PEG₅₀₀.



-Figura 10-

II. Resultados y Discusión

En esas condiciones, sin embargo, la sustitución no fue completa ni después de 28 h bajo agitación a RT y 4 h a reflujo más. Después de la adición de exceso de amina y 120 h de reacción más a RT más 4 h a reflujo, el RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción indicó la presencia de una mezcla de compuestos (ver Figura 11). De acuerdo con la posición de resonancia, la multiplicidad de las señales y nuestra experiencia anterior, parece que en dicha mezcla está presente el compuesto resultante de la sustitución total de los cloros en aprox. un 86%, más esencialmente otro compuesto cuyo datos de RMN de fosforo coinciden con los derivados presentes en la mezcla de partida inicial y que habíamos identificado con los derivados tetrasustituídos $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_2(\text{NMeHex})_4]$. El exceso de amina utilizado finalmente en el proceso, el elevado tiempo de reacción empleado y la no observación de disminución de estas señales en el transcurso de la reacción de sustitución, sin embargo, nos hacen dudar de que la identificación de dichos compuestos sea correcta y que pueda tratarse de otros compuestos que no tienen cloro.

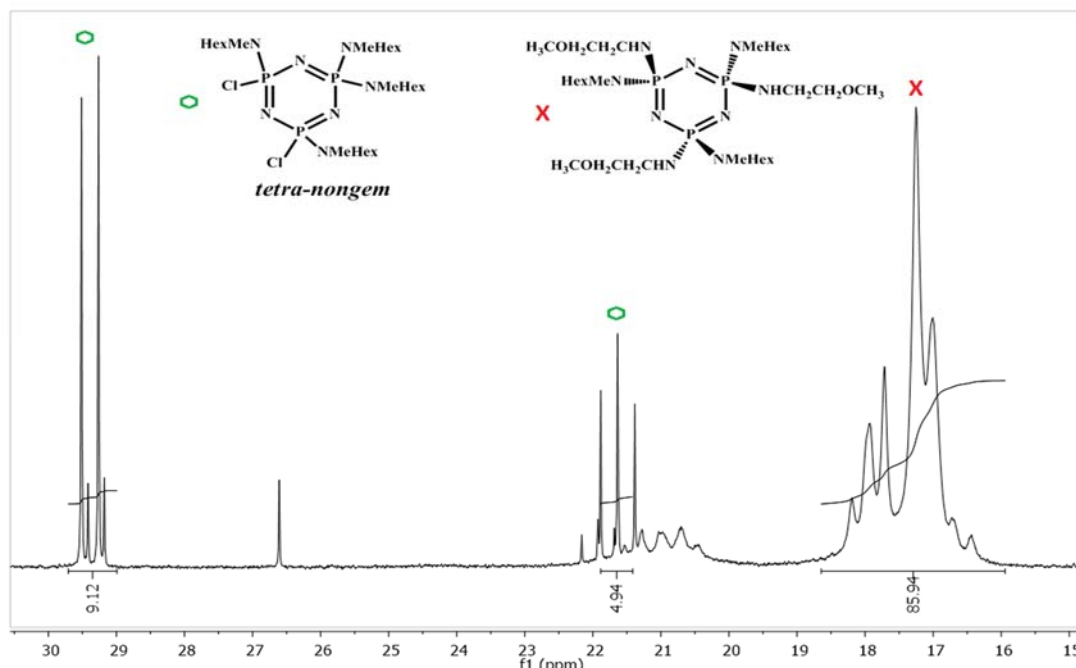
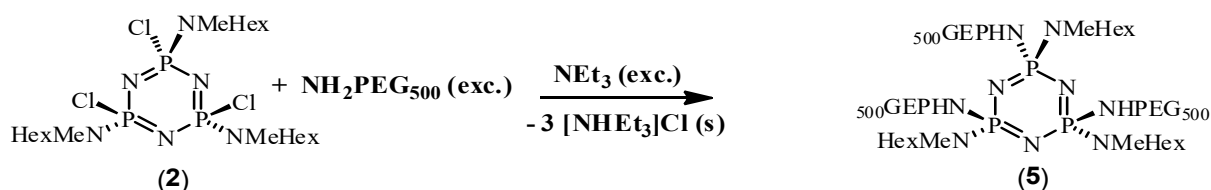


Figura 11. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción final

De un modo semejante, la reacción de la mezcla obtenida en la reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con hexil metilamina (ver Figura 8b) con la amina $\text{NH}_2\text{-PEG}_{500}$, pero ahora en exceso, evolucionó de una forma similar a la anterior.



-Figura 12-

Después de 18 h a RT y 44 h más a reflujo, filtrar el cloruro de amonio obtenido y evaporar la disolución resultante, se obtuvo un aceite amarillo viscoso, cuyos datos de caracterización indican que se trata de una mezcla que contiene el compuesto deseado con todos los cloros sustituidos, *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ (5), como producto mayoritario, junto con las impurezas observadas en la reacción anterior que inicialmente pensábamos que se trata de los derivados tetrasustituídos, $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_2(\text{NMeHex})_4]$. El RMN de ^1H indica también la presencia del exceso de amina $\text{NH}_2\text{-PEG}_{500}$ utilizada, que no hemos conseguido separar. Se intentó separar por posibles diferencias de solubilidad en éter de petróleo y metanol y etanol. Sin embargo, en el primero es insoluble, lo mismo que el fosfazeno, y en los alcoholes es soluble, lo mismo que también lo es el fosfazeno deseado.

II.1.2.- Caracterización de los nuevos fosfazenos.

Todos los fosfazenos obtenidos se han caracterizado mediante las técnicas habituales: análisis elemental, IR, RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, y espectrometría de masas. Todos los datos se recogen en la parte experimental y los espectros en el anexo, y están de acuerdo con las estructuras propuestas. Aunque, como se ha comentado, aparte del compuesto que ya era conocido *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ (**1**), sólo hemos conseguido obtener puro el derivado *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**3**). Los compuestos *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMeHex})_3]$ (**2**), *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**4**) y *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ (**5**) se han obtenido impurificados con pequeñas cantidades de otros fosfazenos y, en el último caso, además con la amina utilizada en exceso, $\text{NH}_2\text{PEG}_{500}$.

En los espectros IR de todos ellos se observan las bandas características del anillo fosfazeno trímico, entre ellas las correspondientes a las frecuencias de tensión $\nu(\text{P}=\text{N})$ del anillo, como señales anchas, en la zona $1140\text{--}1195\text{ cm}^{-1}$, ^[10] además de aquellas $\nu(\text{P}-\text{NR}_2)$ de los grupos amina exocíclicos en la zona $1060\text{--}1097\text{ cm}^{-1}$. Para los derivados *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ (**1**) y *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMeHex})_3]$ (**2**) se observan también las vibraciones $\nu(\text{P}-\text{Cl})$, también como señales anchas, en la zona $500\text{--}595\text{ cm}^{-1}$. ^[11] Estas últimas no se observan en los compuestos *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**3**), *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**4**) y *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ (**5**), lo que es una prueba de la sustitución completa de todos los cloros en estos tres últimos derivados.

En todos los casos, todos los datos espectroscópicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ indican que se trata de los derivados *nongeminal-trans*. Así, como ya se explicó en el apartado anterior, en todos los casos, el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ presenta las señales correspondientes a un sistema de spin AB_2 . En la Figura siguiente 12 se recoge, como ejemplo este espectro para el compuesto *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**3**), así como la forma de calcular las resonancias de ambos fósforos A y B. ^[12] En la Tabla 3 recogemos estas posiciones de resonancia para todos los compuestos.

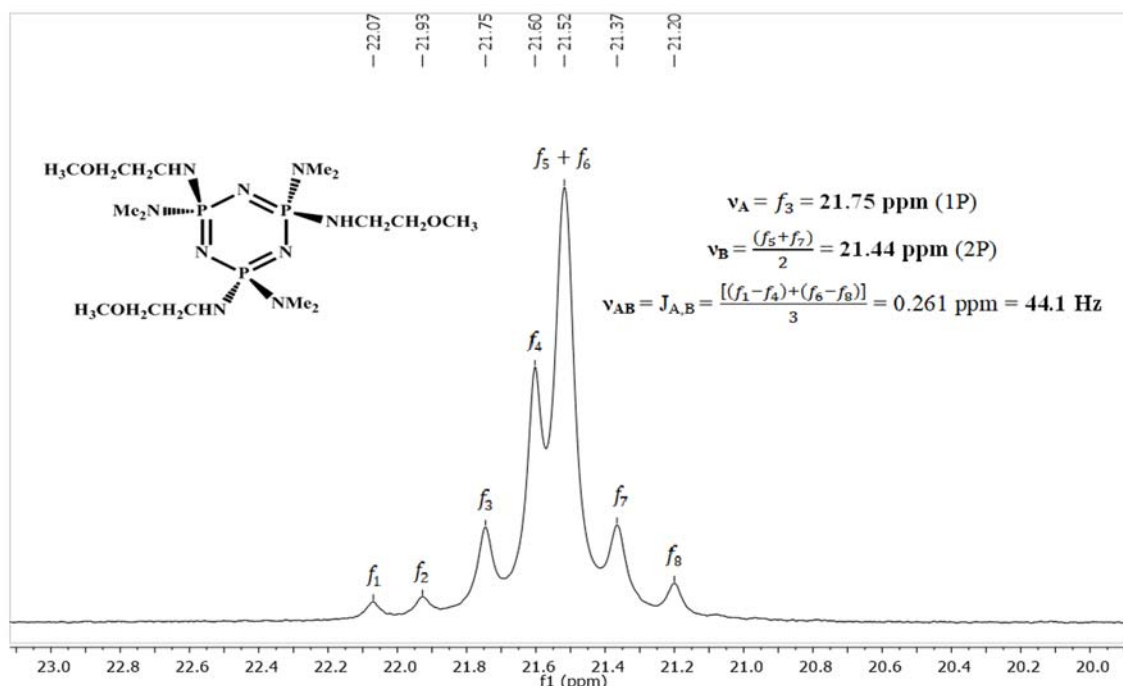


Figura 13. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ **3** en CDCl_3

[10] H. R. Allcock. Phosphonitrilic Compounds. II. Reactions of Phosphonitrilic Chlorides with Catechol and Triethylamine. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2591-2595.

[11] H. R. Allcock. M.N. Mong, G.H. Riding, R.R. Whittle. Synthesis and Structure of Transition-Metal-Bound Phosphazenes Derived from Phosphazene Anions. *Organometallics*, **1986**, 5, 2244-2250.

[12] H. Günther. NMR Spectroscopy. An Introduction. John Wiley & Sons: 1980

Tabla 3. Datos espectroscópicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los fosfazenos obtenidos.

COMPUESTO	Sist. spin	$\delta[P_A]^a$	$\delta[P_B]^a[{}^2J(P-P)]^b$
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ Cl ₃ (NMe ₂) ₃](1)	AB ₂	28.66	28.19 [42.2]
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₃](3)	AB ₂	21.75	21.44 [44.1]
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ Cl ₃ (NMeHex) ₃](2)	AB ₂	26.95	26.64 [45.0]
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ (NMeHex) ₃ (NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₃](4)	AB ₂	17.94	17.13 [37.8]
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ (NMeHex) ₃ (NHPEG ₅₀₀) ₃](5)	AB ₂	22.18	21.82 [44.4]

^a Datos en CDCl₃, valores en ppm. ^b Valores en Hz.

Los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ confirman también las estructuras propuestas. Como se recoge en los anexos, en algunos casos hemos realizado también experimentos bidimensionales heteronucleares HSQC, ^1H - ^{13}C , para ayudar en la asignación de las señales observadas. En la Tabla 4 hemos recogido las señales observadas para todos los fosfazenos obtenidos y, como ejemplo, en la Figura 14 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃], junto con la asignación de cada una de las señales. En este espectro se observan las señales para los tres grupos dimetilamino y los tres grupos 2-metoxietilamino, todas ellas aparecen como multipletes por acoplamiento a otros átomos de H o de P y se observan dos tipos de grupos NHCH₂CH₂OCH₃ y NMe₂ en proporción 2:1, lo que es también indicativo de la configuración *nongeminal-trans*. Claramente eso se observa por la presencia de dos singuletes para los metóxidos con una integración relativa 2:1. En cuanto a los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, todos los datos se detallan en la parte experimental y los espectros en el anexo, como todo el resto, pero para una mayor claridad en la Figura 15 se recoge, como ejemplo, el del compuesto *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] con la asignación de cada una de las señales.

Tabla 4. Datos espectroscópicos de ^1H de los fosfazenos obtenidos.

COMPUESTO	$\delta[\text{NMe}]^a[\text{N}]^b$	$\delta[\text{NHex}]^a[{}^3J(\text{H,H})]$	$\delta[\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]^a$	$\delta[\text{NHPEG}]^a$
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ Cl ₃ (NMe ₂) ₃](1)	2.73(m,6H) [17.6] 2.70(m,12H) [17.6]	—	—	—
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHR) ₃] (R= CH ₂ CH ₂ OCH ₃) (3)	2.63(“d”,12H) [10.4] 2.62 (“d”,6H) [10.4]	—	3.45 (t, 4H, OCH ₂) [6.0], 3.44 (t, 2H, OCH ₂) [6.0], 3.304 (s, 3H, OCH ₃), 3.299 (s, 6H, OCH ₃), 3.00 (m, 6H, NCH ₂), 2.07 (m, br, 3H, NH)	—
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ Cl ₃ (NMeHex) ₃](2)	2.73-2.67 (m, 9H)	3.05 (m, 6H), 1.56 (m, 6H), 1.30 (m, 18H), 0.88(“t”, 9H) [6.4]	—	—
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ (NMeHex) ₃ (NHR) ₃] (R= CH ₂ CH ₂ OCH ₃) (4)	2.55-2.46 (m, 9H)	2.85 (m, 6H), 1.36 (m, 6H), 1.12 (m, 18H), 0.73 (t, 9H) [6.8]	3.54 (br, 3H, NH), 3.30 (m, 6H, OCH ₂), 3.18 (s, 6H, OCH ₃), 3.17 (s, 3H, OCH ₃), 2.85 (m, 6H, NCH ₂)	—
<i>nongem-trans</i> -[N ₃ P ₃ (NMeHex) ₃ (NH-PEG ₅₀₀) ₃](5)	2.65-2.48 (m, 9H)	3.04-2.86 (m, 6H), 1.45 (m, 6H), 1.24 (m, 18H), 0.85 (t, 9H) [6.4]	—	3.64-3.61 3.53-3.51 (m,126H), 3.35 (s,9H), 3.04-2.86 (m,6H)

^a Datos en CDCl₃, excepto **3** en (CD₃)₂CO. Valores en ppm. ^b Valores en Hz.

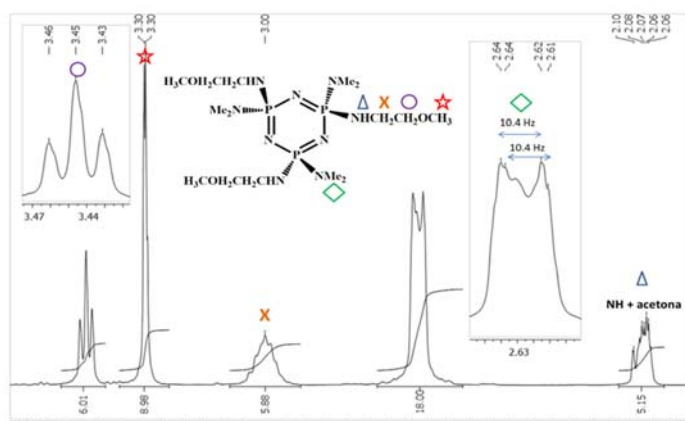


Figura 14. Espectro de ^1H de **3** en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



Figura 15. Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **3** en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

Los espectros de masas muestran, además, en todos los casos el pico correspondiente al ion molecular. En la figura 16 mostramos el espectro del compuesto *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ (**5**), en el que se observa un pico centrado a m/z 2155.30 $[\text{M}]^+$ con separaciones de 44 unidades correspondientes a la unidad de repetición de PEG ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), puesto que la amina $\text{NH}_2\text{PEG}_{500}$ no es monodispersa.

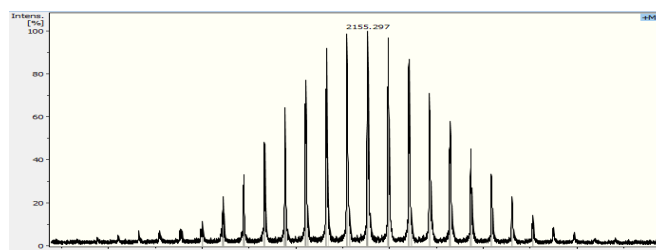


Figura 16. Espectro de masas MALDI+ de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ (**5**)

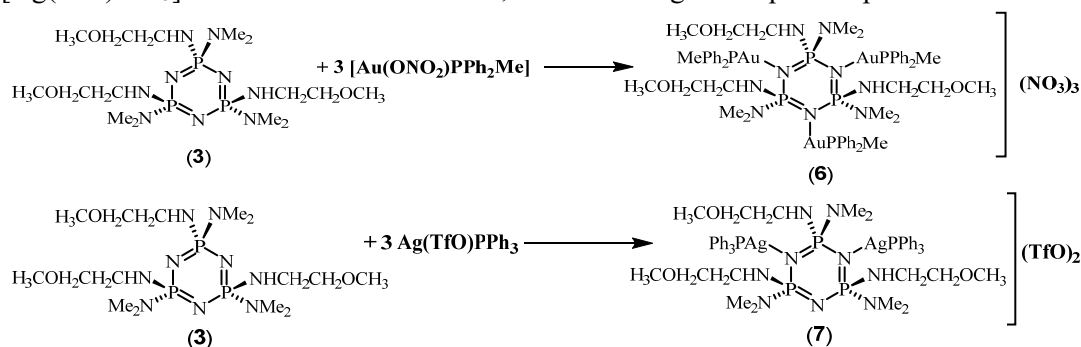
II.2.- SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS METALOFOSFAZENOS

La presencia de grupos laterales dadores en los fosfazenos aumenta la basicidad de los átomos de nitrógeno del esqueleto permitiendo la coordinación a fragmentos metálicos. Por tanto, debido a la capacidad dadora de los grupos amino, los derivados trímeros *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ y *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ son candidatos viables para la formación de nuevos metalofosfazenos. En este trabajo, el estudio de la coordinación de átomos de oro y plata se ha realizado únicamente con el primero de los derivados, ya que es el único que se consiguió obtener puro.

Como se comentó en la introducción, el objetivo planteado fue coordinar el máximo número posible de átomos metálicos al fosfazeno, por lo que se llevaron a cabo las reacciones de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**3**) con los complejos de oro y plata, $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{Me}]$ y $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{PPh}_3]$, respectivamente, en relación molar 1:3 (1 del fosfazeno, 3 del complejo metálico) y en diclorometano como disolvente. La estrategia planteada en ambos casos es utilizar complejos metálicos de partida con ligandos fácilmente desplazables, como lo son el nitrato y triflato ($\text{Tf} = \text{SO}_3\text{CF}_3$, trifluorometilsulfonato), respectivamente en ambos complejos de oro y plata, capaces de ser desplazados de la esfera de coordinación del metal por la coordinación al fosfazeno.

Así, al cabo de aprox. 30 min de reacción, evaporación de la disolución hasta aprox. 1 mL y adición de éter diétilico, se obtuvo en ambos casos un aceite incoloro cuyos datos de caracterización indican que se trata de los derivados mostrados en las siguientes Figuras 17 y 18, con tres unidades AuPPh_2Me unidos a los tres átomos de nitrógeno del anillo fosfazeno, en el caso del oro, y con dos unidades AgPPh_3 unidas a dos de los tres átomos de nitrógeno del anillo, en el caso de la plata. El exceso de producto de partida en la reacción con $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{PPh}_3]$ se detectó en la fracción soluble en éter dietílico, ya que el reactivo de partida $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{PPh}_3]$ es soluble en este disolvente. El metalofosfazeno de plata, **7**, sin embargo, es

también algo soluble en éter dietílico, por lo que la obtención de éste metalofosfazeno en mayor rendimiento se consiguió por reacción en la proporción estequiométrica adecuada, es decir 1 de fosfazeno y 2 de $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{PPh}_3]$ en las mismas condiciones, como se recoge en la parte experimental.



-Figura 17 y 18-

Los dos compuestos obtenidos, **6** y **7**, se obtienen en alto rendimiento, 86.8 y 94.2%, respectivamente, y han sido caracterizados por análisis elemental, IR, RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y masas, y todos estos datos están de acuerdo con la fórmula y estructura indicadas y, específicamente, con la coordinación de los fragmentos metálicos “ML” (ML= AuPPh_2Me o AgPPh_3) a los átomos de nitrógeno del anillo fosfazeno.

El espectro IR de ambos compuestos claramente evidencia ya la coordinación de los fragmentos metálicos al fosfazeno. Las señales más importantes se recogen en la Tabla 5. Ambos espectros son claramente diferentes de aquellos de los derivados de partida y muestran las absorciones atribuibles a los grupos AuPPh_2Me y AgPPh_3 , para el complejo de **6** y **7**, respectivamente, que están desplazadas ligeramente respecto a los productos de partida. Para el complejo de oro, **6**, además, la parte del espectro correspondiente a las bandas de tensión del nitrato es claramente diferente de la del producto de partida, $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{Me}]$, en el que el nitrato está enlazado al oro de forma covalente.^[13] En esa zona, para el complejo de oro **6** se observa ahora una banda muy ancha centrada a aprox. 1314 con hombros a 1357, 1293 y 1272 cm^{-1} . En esta zona y hasta aprox. 1150 cm^{-1} son esperables la banda $\nu(\text{NO})$ del nitrato iónico^[14] y la $\nu(\text{P}=\text{N})$ del anillo fosfazeno. Aunque no nos ha sido posible asignar dichas bandas, todas ellas aparecen a frecuencias más altas que la $\nu(\text{NO})$ observada en el complejo de oro de partida (a 1270 (vs) cm^{-1}), lo que parece indicar un cambio en la forma de unión del nitrato. Esto es esperable de acuerdo con la usual coordinación lineal de oro (I). En el caso del complejo de plata **7**, los picos del triflato, que podrían en principio ser usados para distinguir la presencia de trifluometilsulfonato covalente o iónico, no son muy útiles porque no es posible asignar claramente las bandas debido al solapamiento de los modos de vibración de CF_3 , SO_3 y PPh_3 .^[15] Sin embargo, las bandas observadas en la región de tensión del triflato en este compuesto (entre 1280-1000 cm^{-1} , $\nu[\text{SO}_3(\text{E})]$, $\nu[\text{SO}_3(\text{A}_1)]$, $\nu[\text{CF}_3(\text{A}_1)]$ y $\nu[\text{CF}_3(\text{E})]$) son muy parecidas en forma y posición a las observadas en los compuestos análogos previamente sintetizados en el grupo de investigación, $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NHCy})_6\{\text{AgPPh}_3\}_n](\text{TfO})_n$ ($n=2$ o 3),^[16] en los que la presencia de triflato iónico está confirmada por difracción de rayos X. Esto es, por tanto, consistente con la presencia

[13] (a) R. Usón, A. Laguna, J. Buil. Neutral bis(pentafluorophenyl)triphenylarsinegold(III) complexes. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 85, 403. (b) R.A. Stein and C. Knobler. Crystal and molecular structure of a 1:1 complex of silver nitrate and triphenylphosphine, $\text{AgNO}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$. *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 242-245. (c) S.-W. Oh, G. M. Bernard, R. E. Wasylishen, R. McDonald, M. J. Ferguson. A multinuclear solid-state magnetic resonance study of silver nitrate triphenylphosphine *Can. J. Chem.*, **2005**, 83, 1721-1730.

[14] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*; 4th, John Wiley & Sons, New York, **1986**, pp 254.

[15] M. Bardaji, O. Crespo, A. Laguna, A.K. Fischer. Structural characterization of silver(I) complexes $[\text{Ag}(\text{O}_3\text{SCF}_3)(\text{L})]$ ($\text{L}=\text{PPh}_3$, PPh_2Me , SC_4H_8) and $[\text{AgLn}](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ ($n=2-4$), ($\text{L}=\text{PPh}_3$, PPh_2Me). *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, 304, 7.

[16] E. Gascón, S. Maisanaba, I. Otal, E. Valero, G. Repetto, P.G. Jones, J. Jiménez. (Amino)cyclophosphazenes as multisite ligands for the synthesis of antitumoral and antibacterial silver(I) complexes. Enviado para su publicación.

II. Resultados y Discusión

de triflato iónico en nuestro metalofosfazeno de plata **7**. Además, el espectro de RMN de ^{19}F para **7** muestra un singulete a -78.09 ppm debido a este grupo triflato. Las bandas características del anillo fosfazeno, como son las frecuencias de tensión $\text{P}=\text{N}$, aparecen también desplazadas con respecto al fosfazeno de partida (1156 cm^{-1} en el complejo de plata **7** frente a $1166(\text{vs})$ y $1151(\text{s, sh})$ en el fosfazeno de partida). Este desplazamiento a frecuencias menores, al producirse la coordinación, ha sido observado en otros metalofosfazenos en los que el metal está coordinado a los átomos de N del esqueleto.^[16, 17] Para el complejo de oro, no ha sido posible asignar con certeza la frecuencia $\nu(\text{P}=\text{N})$, pero sí se aprecia un importante desplazamiento de dicha señal a frecuencias más altas, ya que ésta aparece enmascarada con la señal ancha y muy intensa de $\nu(\text{NO})$ del nitrato, que está muy por encima del valor observado en el fosfazeno de partida. Para ambos complejos, además, se observan bandas a aprox. 3200 cm^{-1} , correspondientes a frecuencias N-H. Esta zona también cambia sustancialmente con respecto al fosfazeno de partida, tanto en forma como en posición, lo que puede ser atribuido a que la coordinación provoca la ruptura de los previsible puentes de hidrógeno que existan entre los N-H de las moléculas del fosfazeno de partida.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de IR para los compuestos **6**, **7** y fosfazeno de partida **3**.

COMPUESTO	$\nu(\text{NH})^a$	$\nu(\text{P}=\text{N})^a$	$\nu(\text{P}-\text{NR}_2)^a$
<i>nongem-trans</i> - $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (3)	3213 (w, br) 3134 (w)	1166 (vs) 1151 (s, sh)	1116 (s, sh) 1097 (vs)
$[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3(\text{AuPPh}_2\text{Me})_3](\text{NO}_3)_3$ (6)	3147 (w, br) 3054 (w)	1314-1272 ^b	1087 (s, br)
$[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3(\text{AgPPh}_3)_2](\text{TfO})_2$ (7)	3281 (w, br)	1154 (s)	1096 (vs)

^a Valores en cm^{-1} . ^b Señal enmascarada con la correspondiente a la $\nu(\text{NO})$ del nitrato iónico.

El número de fragmentos metálicos “ML” coordinados al fosfazeno en ambos compuestos **6** y **7** es claramente deducible tanto del análisis elemental como de los espectros de RMN de ^1H , que coinciden con las estequiometrías propuestas. Así, los espectros de RMN de ^1H muestran las señales esperadas en la proporción que corresponde a las fórmulas $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3(\text{AuPPh}_2\text{Me})_3](\text{NO}_3)_3$ y $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3(\text{AgPPh}_3)_2](\text{TfO})_2$, respectivamente. En la Tabla 6 se recogen estos datos. Para una mayor claridad, en la Figura 19 se muestra el espectro del complejo **6** junto con la identificación de cada una de las señales. La asignación de estas señales y específicamente aquellas NH se verificaron mediante experimentos bidimensionales heteronucleares, HSQC ^1H - ^{13}C . Es destacable que, como en el compuesto de partida **3**, en el compuesto **6** se observan dos tipos de grupos $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y NMe_2 en proporción 2:1, como era de esperar. En el compuesto **7**, sin embargo, esto no se observa claramente, siendo todas las señales anchas.

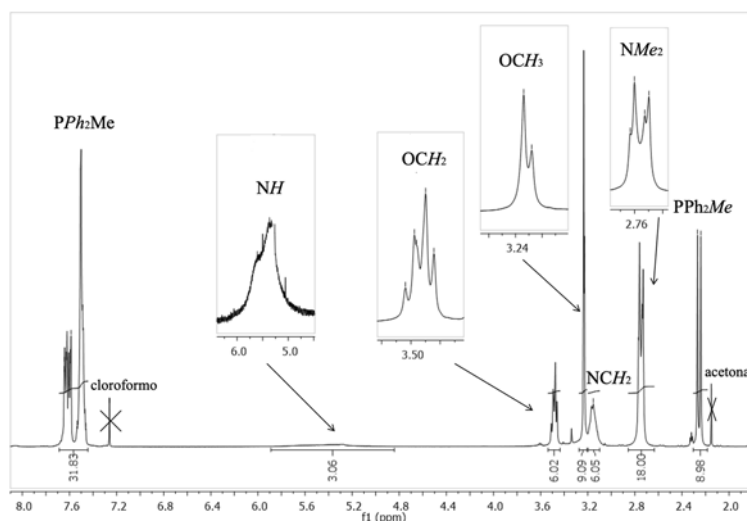


Figura 19. Espectro de RMN de **6** en CDCl_3

[17] Y.W. Chen-Yang, J.J. Hwang, J.Y. Kau. Polybisaminophosphazene-Silver Nitrate Complexes: Coordination and Properties. *Polym. Chem.*, **1997**, 35:6, 1023-1031.

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H para los compuestos **6**, **7** y de los productos de partida.
(R= $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)

COMPUESTO	$\delta(\text{PPh}_3)^a$ $\delta(\text{PPh}_2\text{Me})^a$	$\delta(\text{NH})^a$	$\delta(\text{OCH}_2)^a$ $[^3J(\text{H,H})]^b$	$\delta(\text{OCH}_3)^a$	$\delta(\text{NCH}_2)^a$	$\delta(\text{NMe}_2)^a$ [N]	$\delta(\text{PPh}_2\text{Me})^a$ $[^3J(\text{H,P})]^b$
<i>nongem-trans</i> - [N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHR) ₃] (3)	-----	2.07 (m,3H)	3.45 (t, 4H) [6.0] 3.44 (t, 2H) [6.0]	3.30 (s,3H) 3.29 (s,6H)	3.00 (m) 6H	2.63 (“d”,12H) [10.4] 2.62 (“d”,6H) [10.4]	-----
[Au(ONO ₂)PPh ₂ Me]	7.67-7.61 7.58-7.48 (m, 10H)	-----	-----	-----	-----	-----	2.21(d,3H) [11.0]
[N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHR) ₃ (AuPPh ₂ Me) ₃](NO ₃) ₃ (6)	7.64-7.59 7.53-7.46 (m, 30H)	5.60 (br,1H) 5.37 (br,2H)	3.49 (t, 2H) [6.0] 3.48 (t, 4H) [5.6]	3.23 (s,6H) 3.22 (s,3H)	3.15 (m) 6H	2.75 (“d”,6H) [12.4] 2.74 (“d”,12H) [12.4]	2.25 (d, 9H) [11.2]
[Ag(OTf)PPh ₃]	7.54-7.41 (m, 15H)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
[N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHR) ₃ (AgPPh ₃) ₂](TfO) ₂ (7)	7.62-7.57 (m, 30H)	4.56 (br,3H)	3.45 (t, br) 6H	3.17 (vbr) 9H	2.94 (br) 6H	2.79 (br) 18H	-----

^a Datos medidos en CDCl₃ excepto **3** y **7** en (CD₃)₂CO, valores en ppm. ^b Valores en Hz.

Como puede observarse en la Tabla 6, la coordinación de los fragmentos metálicos al anillo fosfazeno lleva consigo un desapantallamiento de los protones NH, como se ha observado en otros metalofosfazenos con este tipo de coordinación, ^[16] lo que es por tanto otro dato que afirma nuestra propuesta de coordinación.

Los datos espectroscópicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para ambos compuestos se recogen en la Tabla 7, junto con aquellos de los derivados de partida para su comparación. En caso del compuesto de oro se observan dos señales de similar integración (3:3), una muy ancha a 24.05 ppm debida a los fósforos del fosfazeno y otra también ancha a 14.46 ppm de los fósforos de los ligandos fosfano. Ambas señales aparecen desplazadas a campo más bajo que aquellas de los productos de partida. Este dato también es indicativo de la coordinación del fragmento metálico a los átomos de N del anillo, como así se ha observado en otros metalofosfazenos con este tipo de coordinación. ^[16]

Tabla 7. Datos espectroscópicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos **6**, **7** y derivados de partida.
R= $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

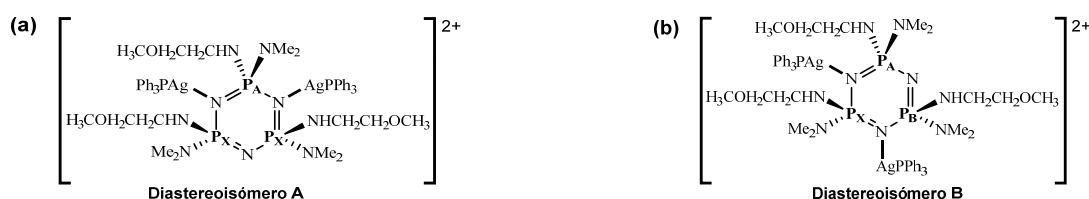
COMPUESTO	$\delta(\text{N-P-N})^a$ [$^2J(\text{P,P})$] ^b	$\delta(\text{PPh}_2\text{R})^a$ [$^1J(\text{P-Ag})$] ^b
<i>nongem-trans</i> - [N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHR) ₃] (3) en CDCl ₃	21.75 (1P), 21.44 (2P) [44.1]	-----
<i>nongem-trans</i> - [N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHR) ₃] (3) en (CD ₃) ₂ CO	22.13 (1P), 21.83 (2P) [45.8]	-----
[Au(ONO ₂)PPh ₂ Me]	-----	10.69 (s)
[N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHR) ₃ (AuPPh ₂ Me) ₃](NO ₃) ₃ (6)	24.05 (vbr, 3P)	14.46 (br, 3P)
[Ag(OTf)PPh ₃]	-----	16.98 (br)
[N ₃ P ₃ (NMe ₂) ₃ (NHR) ₃ (AgPPh ₃) ₂](TfO) ₂ (7)	26.41 (br, 2P), 19.78 (br, 1P)	16.06 (dbr, 2P) [777.2]

^a Datos medidos en CDCl₃, excepto **7** en (CD₃)₂CO; valores en ppm. ^b Valores en Hz.

El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **7** también muestra cambios significativos en las posiciones de resonancia de los fósforos del fosfazeno, un desplazamiento de todas las señales observadas a campo más bajo. Para los P del fosfazeno se observan ahora dos señales anchas (una a 26.41 ppm (2P) y otra a 19.78 ppm (1P)). Centrado a 16.06 ppm aparece, además, un doblete ancho que corresponde a los dos átomos de fósforo de los fosfanos unidos a la plata, que integra aprox. por 2P. La observación de señales anchas para átomos de fósforo unidos a plata es algo muy frecuente en la química de coordinación de este metal,

debido a la existencia de fluxionalidad.^[18] De hecho, por ejemplo, en el complejo de partida la señal del fosfano resuena como una señal ancha.

Conviene indicar que para el metalofosfazeno con dos unidades “AgPPh₃” coordinadas a dos N del anillo son esperables dos isómeros, que mostramos en la siguiente figura.



-Figura 20-

Para el diastereoisómero A (Figura 20a), en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se esperaría un sistema de spin AX_2 , es decir un triplete y un doblete, mientras que para el diastereoisómero B (Figura 20b) se esperaría un sistema más complejo, ABX. La observación de dos señales anchas en el espectro de compuesto **7** puede ser indicativo de la presencia de ambos isómeros en disolución o por la existencia de fluxionalidad. Hasta la fecha, sin embargo, no ha sido posible realizar el RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a baja temperatura. Tampoco se han obtenido monocristales para poder determinar su estructura cristalina mediante difracción de rayos X.

Los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) de ambos compuestos muestran las señales esperadas, que recogemos en las Tabla 8 y 9, junto con las del fosfazeno de partida. Para la asignación correcta de todas las señales nos ha ayudado la realización de espectros bidimensionales ^1H - ^{13}C HSQC.

En el espectro de masas (MALDI⁺, DCTB) del complejo de oro **6** se observa el pico correspondiente al catión molecular a $m/z = 1678.0$ $[\text{M}-3\text{NO}_3-2\text{H}]^+$ y otros picos derivados de la pérdida de grupos AuPPh_2Me , como se recoge en la parte experimental. Para el complejo de plata **7**, sin embargo, no se observa el catión molecular aunque sí picos derivados de aquel, entre ellos. $m/z = 860.2$ $[\text{M}-\text{AgPPh}_3-2\text{TfO}]^+$.

Tabla 8. Datos espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) para los compuestos **6** y **7**, y el fosfazeno de partida, **3**. (R= $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$). Se muestran los datos en la zona 135-120 ppm.

COMP.	$\delta(o\text{-C})^a$ [$^2\text{J}(\text{C},\text{P})$] ^b	$\delta(p\text{-C})^a$ [$^4\text{J}(\text{C},\text{P})$] ^b	$\delta(ipso\text{-C})^a$ [$^1\text{J}(\text{C},\text{P})$] ^b	$\delta(m\text{-C})^a$ [$^3\text{J}(\text{C},\text{P})$] ^b	$\delta(\text{CF}_3\text{SO}_3)^a$ [$^1\text{J}(\text{C},\text{F})$] ^b
3	-----	-----	-----	-----	-----
6	132.66 (d, 12C) [13.2]	132.27 (d, 6C) [2.6]	129.70 (d, 6C) [64.4]	129.56 (d, 12C) [11.9]	-----
7	134.76(d, 12C) [15.6]	132.33 (s, 6C)	131.02 (d, 6C) [40.5]	130.37 (d, 12C) [9.8]	122.08(q, 2C) [321.2]

^a Datos medidos en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, excepto **6** en CDCl_3 , valores en ppm. ^b Valores en Hz.

Tabla 9. Datos espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) para los compuestos **6** y **7**, y el fosfazeno de partida, **3**. (R= $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$). Se muestran los datos en la zona 100-10 ppm.

COMP.	$\delta(\text{OCH}_2)^a$	$\delta(\text{OCH}_3)^a$	$\delta(\text{NCH}_2)^a$	$\delta(\text{N}(\text{CH}_3)_2)^a$	$\delta(\text{PPh}_2\text{Me})^a$ [$^1\text{J}(\text{C},\text{P})$] ^b
3	73.84, 73.80 (s, 3C)	58.71 (s, 3C)	41.22 (s, 1C), 41.12 (s, 2C)	37.34 (s, 2C) 37.31 (s, 4C)	-----
6	72.32 (s, 1C) 72.24(s, 2C)	58.88 (s, 1C), 58.86 (s, 2C)	41.57 (s, 2C) 41.37 (s, 1C)	37.29 (s, 4C) 37.17 (s, 2C)	14.28(d, 3C) [41.2]
7	73.22 (br, 3C)	59.01 (br, 3C)	42.29 (br, 3C)	37.66, 37.53 (s, 6C)	-----

^a Datos medidos en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, excepto **6** en CDCl_3 , valores en ppm. ^b Valores en Hz.

[18] Debería ser un doblete de dobletes debido al acoplamiento del P con los dos isotopómeros de la plata, Ag^{109} y Ag^{107}

III. CONCLUSIONES

1. La reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con la amina hidrófila 2-metoxietilamina, en relación molar 1:3, en THF y en atmósfera inerte, y en presencia de NEt_3 , evolucionó después de aprox. 1 h dando el producto trisustituido *nongeminal*, además del derivado *geminal* y los disustituidos *nongeminal* y *geminal*. Para la identificación de estos compuestos fue de ayuda, no solo los datos de RMN sino también las reacciones con la misma amina con estequiometrías 1:1 y 1:2.
2. La reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con dimetilamina, en relación molar 1:6, en THF como disolvente y en atmósfera inerte, evolucionó de forma regio- y estereoselectiva conduciendo principalmente a *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ (**1**), que puede separarse fácilmente de otros productos de sustitución por su mayor insolubilidad en éter de petróleo o hexano.
3. La sustitución de los tres primeros cloros en $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ por la otra amina hidrófoba, NHMeHex, requirió mucho más tiempo de reacción. Después de 18 h de reacción, se obtuvo el derivado *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMeHex})_3]$ (**2**) como producto mayoritario (74 %). También se detectaron los derivados tetrasustituidos $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_2(\text{NMeHex})_4]$ (ambos isómeros, *trans*-15 % y *cis*-4 %, respectivamente), y otro compuesto que parece corresponder con el trisustituido *geminal* (7 %). Sin embargo, **2** no pudo separarse del resto.
4. La reacción de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ (**1**) con 2-metoxietilamina en exceso y en presencia de trietilamina, en THF, evolucionó después de 18 h de reacción a RT y 4 h más a reflujo dando el compuesto *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**3**) (97%).
5. A pesar de que no fuimos capaces de obtener el compuesto **2** puro, se llevó a cabo la reacción de la mezcla obtenida en la reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con hexil metilamina con 2-metoxietilamina. Se requirió exceso de amina y más de 120 h de reacción a RT más 4 h a reflujo, para la sustitución de todos los cloros, obteniéndose una mezcla en la que el compuesto deseado, *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**4**) fue el mayoritario, 86%.
6. La misma reacción anterior pero ahora con la amina $\text{NH}_2\text{-PEG}_{500}$, en exceso, evolucionó de una forma similar. Después de 18 h a RT y 44 h más a reflujo se obtuvo el compuesto *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ (**5**), como producto mayoritario impurificado con la amina de partida en exceso.
7. El compuesto **3** reaccionó con $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{Me}]$ en relación molar 1:3, para dar el nuevo metalofosfazeno $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3(\text{AuPPh}_2\text{Me})_3](\text{NO}_3)_3$ (**6**), cuyos datos de caracterización claramente indican la coordinación de 3 grupos AuPPh_2Me a los tres átomos de N del anillo. El mismo compuesto **3** reaccionó con $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{PPh}_3]$, dando el metalofosfazeno de plata, $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3(\text{AgPPh}_3)_2](\text{TfO})_2$ (**7**), con dos grupos AgPPh_3 coordinados. Ni el uso de una mayor cantidad del complejo de plata llevó al compuesto con tres platas coordinadas.
8. Como ya se esperaba, la espectroscopia de RMN, en especial de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ha resultado ser muy útil para identificar los productos de todas las reacciones llevadas a cabo en este trabajo, así como su monitorización.

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

IV. 1. INSTRUMENTACIÓN UTILIZADA. REACTIVOS

(A) **ANÁLISIS CUANTITATIVO.** Los análisis cuantitativos elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en un microanalizador Perkin Elmer 2400.

(B) TÉCNICAS ESTRUCTURALES

Espectroscopia infrarroja. Los espectros de infrarrojo se han realizado en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum One que cubre un rango de 4000 a 250 cm^{-1} . La técnica utilizada ha sido el ATR, que consiste en depositar el sólido sobre la ventana de lectura del espectrofotómetro y su posterior prensado.

Nuestros espectros incluyen suficientes bandas en zonas limpias del espectro como para poder asignar cualitativamente aquellas absorciones que permiten identificar la presencia de determinados grupos. No se ha pretendido la asignación completa y detallada de todas y cada una de las bandas sino de aquellas más características, como las correspondientes al enlace N-P del esqueleto fosfazeno y otras características de los grupos laterales del fosfazeno.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se han realizado en un espectrofotómetro Bruker AV 400, con las muestras disueltas en el disolvente deuterado adecuado. Como referencia externa se ha tomado tetrametilsilano (para ^1H y ^{13}C) y 85% H_3PO_4 (para ^{31}P).

Espectroscopia de masas Los espectros de masas se han realizado en un espectrofotómetro Esquire3000 plus, usando la técnica MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization) con un detector (TOF) de tiempo de vuelo y como matriz ditranol o 1,1-Diciano-4- t butilphenil-3-metilbutadieno (DCTB).

(C) REACTIVOS

El único fosfazeno comercial, hexaclorociclotrifosfazeno ($\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$) (Strem Chemicals) fue purificado por recrystalización en hexano caliente y secado a vacío. $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (Acros Organics), $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\{p\text{-C(O)OEt}\}$ (Sigma-Aldrich), $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (Sigma-Aldrich), NHMe_2 (Alfa Aesar), NHMeHex (Sigma-Aldrich), $\text{NH}_2\text{PEG}_{500}$ (Sigma-Aldrich), NEt_3 (Sigma-Aldrich), AgNO_3 (Sigma-Aldrich), AgTfO (Strem Chemicals), PPh_3 (Sigma-Aldrich) fueron usados sin modificaciones previas. $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{Me})]$ fue preparado de acuerdo con la bibliografía.^[1]

IV. 2. PARTE EXPERIMENTAL. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

Preparación de los productos de partida con metales.

Síntesis de $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{PPh}_3]$

A una disolución de AgTfO (0.514 g, 2 mmol) en Et_2O (20 mL) se añade PPh_3 (0.525 g, 2 mmol). Tras la adición se observa la aparición de un sólido blanco. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h protegida de la luz y se filtra el sólido blanco existente, que se lava con éter dietílico (3 x 1 mL). La disolución resultante se evapora hasta aproximadamente 2 mL y por adición de hexano (10 mL) precipita $[\text{Ag}(\text{OTf})\text{PPh}_3]$ como un sólido blanco. Rto: 0.810 g, 78%.

Síntesis de $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{Me}]$

A una disolución de AgNO_3 (0.340 g, 2 mmol) en acetona se añade $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{Me})]$ (0.865 g, 2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h protegida de la luz. Se filtra el precipitado formado de AgCl , que se filtra y se lava varias veces con acetona (3 x 1 mL). La disolución resultante se evapora hasta aproximadamente 5 mL y por adición de hexano precipita el compuesto como un sólido blanco. Rto: 0.799 g, 87%

Preparación y datos de caracterización de los nuevos compuestos.

Reacción de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ con $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ en relación molar 1:1, 1:2 o 1:3

A una disolución de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ (0.348 g, 1 mmol) en tetrahidrofurano (THF) seco (10 mL) se le añade una disolución del nucleófilo, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ($\rho = 0.864$ g/mL, 0.09 mL, 1 mmol; 0.18 mL, 2 mmol; o 0.26 mL, 3 mmol), y exceso de NEt_3 (como abstractor de cloruro de hidrógeno) en THF seco (5 mL). La mezcla resultante se agita durante una hora. Cuando la mezcla alcanza temperatura ambiente, se filtra el precipitado formado del cloruro de amonio ($[\text{NHET}_3]\text{Cl}$) y se elimina el disolvente por evaporación a vacío.

[1] R. Usón, A. Laguna, J. Buil. Neutral bis(pentafluorophenyl)triphenylarsinegold(III) complexes. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 85, 403.

Síntesis de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] (1)

A una disolución de N₃P₃Cl₆ (1.74 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano (THF) seco (15 mL) se le añade, gota a gota y a 0 °C, 30 mmol de NHMe₂ (15 mL de disolución 2.0 M en THF). La mezcla resultante se agita durante una hora. Cuando la mezcla alcanza temperatura ambiente, se filtra el precipitado formado del cloruro de amonio ([NH₂Me₂]Cl) y se elimina el disolvente por evaporación a vacío. Por adición de éter de petróleo (15 mL) y enfriamiento en la nevera se consigue la precipitación de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] como un sólido blanco. Se repite esta operación para obtener sucesivas fracciones, dado que el compuesto es ligeramente soluble en este disolvente. Rto: 1.57 g, 84%. En la disolución final resultante se observa algo de los derivados di- y tetrasustituídos.

Datos de caracterización: Anal. Calcd (%) para C₆H₁₈Cl₃N₆P₃ (373.51): C 19.29, H 4.86, N 22.50; encontrado: C 19.50, H 4.90, N 22.40. **IR(ATR):** 3003 (w), 2955 (w), 2912 (w), 2880 (w), 2842 (w), 2798 (w) cm⁻¹ v (C-H); 1195 (vs), 1173 (vs), 1146 (s, sh) cm⁻¹ v (P=N y C-N); 1059 (m) cm⁻¹ v (P-NR₂); 595 (s), 512 (vs, sh), 496 (vs, br) cm⁻¹ v (P-Cl). **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃): δ = 28.66 (1P), 28.19 (2P) ppm (sistema de spin AB₂, ²J(P,P) = 42.2 Hz; anillo N₃P₃). **¹H RMN** (CDCl₃): δ = 2.73 (m, N = 17.6 Hz, 6H; N(CH₃)₂), 2.70 ppm (m, N = 17.6 Hz, 12H; N(CH₃)₂). **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, APT): δ = 36.40 (br, 2C; N(CH₃)₂), 36.19 ppm (d, ²J(P,C) = 0.9 Hz, 4C; N(CH₃)₂). **MS** (MALDI+, ditranol) m/z (%): 373.3 (9) [M+H]⁺.

Síntesis de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (2)

A una disolución de N₃P₃Cl₆ (0.28 g, 0.8 mmol) en THF seco (1.5 mL) se le añade, gota a gota y a 0°C, una disolución de NHMeHex (0.75 mL, ρ=0.76 g/mL, 4.8 mmol) en THF seco (3 mL). La mezcla resultante se mantiene bajo agitación hasta que alcanza temperatura ambiente. Mediante RMN de ³¹P{¹H} se comprueba que la reacción no ha acabado, por lo que se mantiene la agitación durante otras 18 h más. Se filtra el precipitado formado del cloruro de amonio ([NH₂MeHex]Cl) y se elimina el disolvente por evaporación a vacío. Al disolver en THF vuelve a aparecer precipitado, que el IR confirma que se trata de sal de amonio, por lo que se vuelve a filtrar la disolución y se repite esta operación varias veces hasta que no se observa precipitado, llevando finalmente la disolución de THF a sequedad, quedando un aceite viscoso que corresponde a una mezcla del compuesto deseado, *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (74 %), con el derivado tetrasustituído, [N₃P₃Cl₂(NMeHex)₄] (ambos isómeros, 15 + 4 = 19 %) y el trisustituído geminal (7%).

Datos de caracterización de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (2): Anal. Calcd (%) para C₂₁H₄₈Cl₃N₆P₃ (583.91): C 43.20, H 8.29, N 14.39. **IR(ATR):** 2957 (m), 2927 (m), 2858 (m), 2786 (w, br), 2742 (w, br) cm⁻¹ v (C-H); 1194 (vs, br), 1158 (s, sh) cm⁻¹ v (P=N y C-N); 1097 (m) cm⁻¹ v (P-NR₂); 543 (s), 503 (s, br) cm⁻¹ v (P-Cl). **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃): δ = 26.95 (1P), 26.64 (2P) ppm (sistema de spin AB₂, ²J(P,P) = 45.0 Hz; anillo N₃P₃). **¹H RMN** (CDCl₃): δ = 3.05 (m, 6H; NCH₂), 2.73-2.67 (m, 9H; NCH₃), 1.56 (m, 6H; CH₂), 1.30 (m, 18H; CH₂), 0.88 ppm ("t", ³J(H,H) = 6.4 Hz, 9H; CH₃). **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, APT): δ = 48.62 (s, 1C; NCH₂), 48.47 (s, 2C; NCH₂), 32.92 (s, 2C; NCH₃), 32.79 (s, 1C; NCH₃), 31.63, 31.25, 27.25, 27.21, 26.47, 26.42, 22.68, 22.49 (s, 12C; CH₂), 14.12, 14.00 ppm (s, 3C; CH₃). **MS** (MALDI+, DCTB) m/z (%): 583.2 (26) [M+H]⁺, 547.2 (39) [M-Cl]⁺, 434.1 (15) [M-Cl-NMeHex+H]⁺.

Síntesis de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] (3)

A una disolución de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] (0.374 g, 1 mmol) en THF seco (10 mL) se le añade gota a gota una disolución de NH₂CH₂CH₂OCH₃ (0.53 mL, ρ= 0.864 g/mL, 6 mmol) y NEt₃ (0.84 mL, ρ= 0.726 g/mL, 6 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se pone a reflujo durante otras 4 h hasta la sustitución completa de todos los cloros, lo que se comprueba por RMN de ³¹P{¹H}. Se filtra el precipitado formado de la sal de amonio ([NH₂Et₃]Cl) y la disolución resultante se lleva a sequedad y el aceite viscoso formado se lava con hexano. El aceite viscoso resultante se seca en la estufa de vacío a 40°C

durante 5 días para eliminar el disolvente y algo de exceso de amina que queda en la mezcla, dando el compuesto deseado como un aceite ligeramente amarillento muy viscoso. Rto: 0.475 g, 97%.

Datos de caracterización: Anal. Calcd (%) para $C_{15}H_{42}N_9O_3P_3$ (489.45): C 36.81, H 8.65, N 25.75; encontrado: C 36.52, H 8.96, N 25.14. **IR(ATR):** 3213 (w, br), 3134 (w) cm^{-1} v (N-H); 2986 (vw), 2916 (w), 2865 (w), 2830 (w), 2804 (w), 2790 (w) cm^{-1} v (C-H); 1166 (vs), 1151 (s, sh) cm^{-1} v (P=N y C-N); 1116 (s, sh), 1097 (vs) cm^{-1} v (P-NR₂); otras señales: 852 (s, br), 695 (s), 674 (s) cm^{-1} . **$^{31}P\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$): δ = 21.75 (1P), 21.44 (2P) ppm (sistema de spin AB₂, $^2J(P,P)$ = 44.1 Hz; anillo N₃P₃). **$^{31}P\{^1H\}$ RMN** ($((CD_3)_2CO)$): δ = 22.13 (1P), 21.83 (2P) ppm (sistema de spin AB₂, $^2J(P,P)$ = 45.8 Hz; anillo N₃P₃). **1H RMN** ($((CD_3)_2CO)$): δ = 3.45 (t, $^3J(H,H)$ = 6.0 Hz, 4H; OCH₂), 3.44 (t, $^3J(H,H)$ = 6.0 Hz, 2H; OCH₂), 3.304 (s, 3H; OCH₃), 3.299 (s, 6H; OCH₃), 3.00 (m, 6H; NCH₂), 2.63 ("d", N = 10.4 Hz, 12H; N(CH₃)₂), 2.62 ("d", N = 10.4 Hz, 6H; N(CH₃)₂), 2.07 ppm (m, br, 3H; NH). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** ($((CD_3)_2CO)$, APT): δ = 73.84, 73.80 (s, 3C; OCH₂), 58.71 (s, 3C; OCH₃), 41.22 (s, 1C; NCH₂), 41.12 (s, 2C; NCH₂), 37.34 (s, 2C; N(CH₃)₂), 37.31 ppm (s, 4C; N(CH₃)₂). **MS** (MALDI+, ditranol) m/z (%): 490.3 (100) [M+H]⁺.

Síntesis de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] (4)

A una disolución de la mezcla obtenida en la reacción anterior (0.292 g, 0.5 mmol) en THF seco (2 mL) se le añade gota a gota una disolución de NH₂CH₂CH₂OCH₃ (0.13 mL, ρ = 0.864 g/mL, 1.5 mmol) y NEt₃ (0.42 mL, ρ = 0.726 g/mL, 3 mmol) en THF seco (3 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 28h y posteriormente se pone a reflujo durante otras 4h. Mediante monitorización de la reacción por RMN de $^{31}P\{^1H\}$ se observa que la sustitución no es completa, por lo que se añaden 5.5 mmol más de nucleófilo, NH₂CH₂CH₂OCH₃. Después de más de 120 h a temperatura ambiente y 4 h a reflujo más, no se observa cambio en el RMN de $^{31}P\{^1H\}$ con respecto al anterior. Se filtra el precipitado formado de la sal de amonio y la disolución resultante se lleva a sequedad. Se obtiene así un aceite incoloro viscoso que se trata de una mezcla de esencialmente tres compuestos, en la que el producto deseado, *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃], se encuentra en un 86%.

Datos de caracterización de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃]: $C_{30}H_{72}N_9O_3P_3$ (699.85 g/mol). **$^{31}P\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$): δ = 17.94 ("t", 1P), 17.13 ppm ("d", 2P) (sistema de spin AB₂, $^2J(P,P)$ = 37.8 Hz; anillo N₃P₃). **1H RMN** ($CDCl_3$): δ = 3.54 (br, 3H; NH), 3.30 (m, 6H; OCH₂), 3.18 (s, 6H; OCH₃), 3.17 (s, 3H; OCH₃), 2.85 (m, 12H; NCH₂), 2.55-2.46 (m, 9H; NCH₃), 1.36 (m, 6H; CH₂), 1.12 (m, 18H; CH₂), 0.72 ppm ("t", $^3J(H,H)$ = 6.8 Hz, 9H; CH₃).

Síntesis de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHPEG₅₀₀)₃] (5)

A una disolución de la mezcla obtenida en la reacción de obtención del derivado *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (0.175 g, 0.3 mmol) en THF seco (5.6 mL) se le añade gota a gota una disolución de NH₂PEG₅₀₀ (0.900 g, 1.8 mmol) y NEt₃ (0.25 mL, ρ = 0.726 g/mL, 1.8 mmol) en THF seco (8 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18h y posteriormente, mediante monitorización de la reacción por RMN de $^{31}P\{^1H\}$, se mantiene a reflujo durante otras 44 h más. Se filtra el precipitado formado de la sal de amonio ([NHET₃]Cl) y la disolución resultante se lleva a sequedad. Se obtiene así el compuesto deseado como un aceite amarillento viscoso impurificado con el derivado tetrasustituido, [N₃P₃Cl₂(NMeHex)₄] y el exceso utilizado de NH₂PEG₅₀₀.

Datos de caracterización de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHPEG₅₀₀)₃]: $C_{36}H_{84}N_9O_6P_3(CH_2CH_2O)_3$. **IR(ATR):** 2930 (m), 2863 (s) cm^{-1} v (C-H); 1140 (s, sh), 1095 (vs, br) cm^{-1} v (P=N y PEG₅₀₀); otras señales: 1038 (m, br), 982 (m, br), 948 (m, br), 849 (m, br) cm^{-1} . **$^{31}P\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$): δ = 22.18 (1P), 21.82 (2P) ppm (sistema de spin AB₂, $^2J(P,P)$ = 44.4 Hz; anillo N₃P₃). **1H RMN** ($CDCl_3$): δ = 3.64-3.61, 3.53-3.51 (m, 126H; OCH₂), 3.35 (s, 9H; OCH₃), 3.04-2.86 (m, 12H; NCH₂), 2.65-2.48 (m, 9H; NCH₃), 1.45 (m, 6H; CH₂), 1.24 (m, 18H; CH₂), 0.85 ppm ("t", $^3J(H,H)$ = 6.4 Hz, 9H; CH₃). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$, APT): δ = 72.70, 72.01, 70.97, 70.65, 70.59,

70.58, 70.55, 70.48, 70.47, 70.45, 70.41, 70.33, 70.29, 70.23, 61.75 (s; OCH₂), 59.10 (s; OCH₃), 49.30, 49.22, 41.34, 40.51 (s; NCH₂), 33.68, 33.63 (s; NCH₃), 31.96, 28.51, 26.94, 22.79 (s; CH₂), 14.20, 14.18 ppm (s; CH₃). **MS** (MALDI+, ditranol) m/z (%): pico centrado a 2155.30 (100) [M]⁺ con separaciones de 44 unidades correspondientes a la unidad de repetición de PEG; M_n = 2162.79; M_w = 2173.02; M_w/M_n = 1.0047.

Síntesis de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃](AuPPh₂Me)₃](NO₃)₃ (6)

A una disolución de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] (48.9 mg, 0.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añade [Au(ONO₂)PPh₂Me] (137.8 mg, 0.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y la disolución se evapora hasta aproximadamente 1 mL. Por adición de éter dietílico precipita el compuesto deseado. La disolución se elimina por decantación y el aceite se lava varias veces con éter dietílico (3 x 1 mL), se obtiene así el compuesto *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃](AuPPh₂Me)₃](NO₃)₃ como un aceite incoloro. Rto: 162 mg, 86.8%.

Datos de caracterización: Anal. Calcd (%) para C₅₄H₈₁Au₃N₁₂O₁₂P₆ (1867.02): C 34.74, H 4.37, N 9.00; encontrado: C 34.32, H 4.80, N 8.76. **IR (ATR):** 3147 (w, br), 3054 (w) cm⁻¹ v (N-H); 2985 (vw), 2916 (w), 2879 (w), 2855 (w), 2813 (w), cm⁻¹ v (C-H); 1357 (m, sh), 1314 (s, br), 1293 (s, sh), 1272 (m, sh) cm⁻¹ v (NO₃ y P=N); 1119 (m, sh), 1087 (s, br) cm⁻¹ v (P-NR₂); otras señales: 985 (vs), 893 (m), 876 (m), 827 (s), 740 (s), 690 (s), 516 (s), 479 (m, br) cm⁻¹. **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃): δ = 24.05 (vbr, 3P; anillo N₃P₃), 14.46 ppm (br, 3P; PPh₂Me). **¹H RMN** (CDCl₃): δ = 7.64-7.59, 7.53-7.46 (m, 30H; C₆H₅), 5.60 (br, 1H; N-H), 5.37 (br, 2H; N-H), 3.49 (t, ³J(H,H) = 6.0 Hz, 2H; OCH₂), 3.48 (t, ³J(H,H) = 5.6 Hz, 4H; OCH₂), 3.234 (s, 6H; OCH₃), 3.228 (s, 3H; OCH₃), 3.15 (m, 6H; NCH₂), 2.75 ("d", N = 12.4 Hz, 6H; N(CH₃)₂), 2.74 ("d", N = 12.4 Hz, 12H; N(CH₃)₂), 2.25 ppm (d, ²J(H,P) = 11.2 Hz, 9H; PPh₂Me). **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, APT): δ = 132.66 (d, ²J(C,P) = 13.2 Hz, 12C; o-C de C₆H₅), 132.27 (d, ³J(C,P) = 2.6 Hz, 6C; p-C de C₆H₅), 129.70 (d, ¹J(C,P) = 64.4 Hz, 6C; ipso-C de C₆H₅), 129.56 (d, ³J(C,P) = 11.9 Hz, 12C; m-C de C₆H₅), 72.32 (s, 1C; OCH₂), 72.24 (s, 2C; OCH₂), 58.88 (s, 1C; OCH₃), 58.86 (s, 2C; OCH₃), 41.57 (s, 2C; NCH₂), 41.37 (s, 1C; NCH₂), 37.29 (s, 4C; N(CH₃)₂), 37.17 (s, 2C; N(CH₃)₂), 14.28 ppm (d, ¹J(C,P) = 41.2 Hz, 3C; PPh₂Me). **MS** (MALDI+, DCTB) m/z (%): 1678.0 (18) [M-3NO₃-2H]⁺, 1282.1 (99) [M-3NO₃-AuPPh₂Me-H]⁺, 886.2 (100) [M-3NO₃-2AuPPh₂Me]⁺, 597.0 (5) [Au(PPh₂Me)₂]⁺.

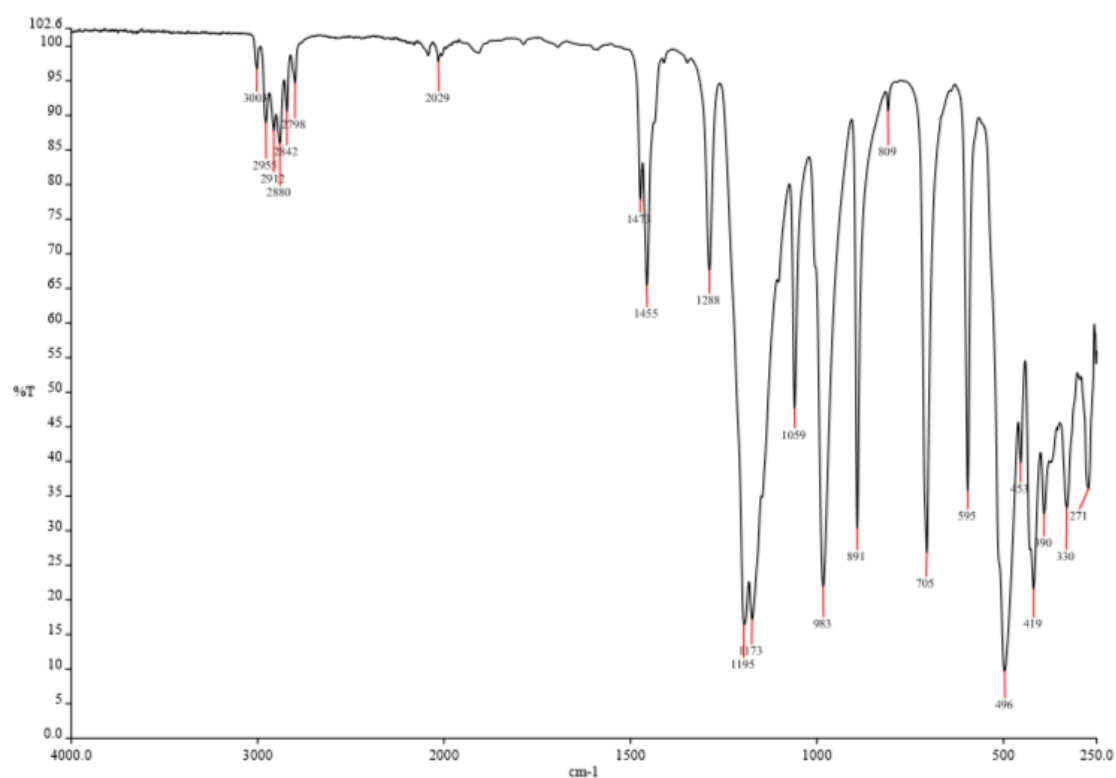
Síntesis de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃](AgPPh₃)₂](TfO)₂ (7)

A una disolución de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] (48.9 mg, 0.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añade [Ag(OTf)PPh₃] (103.8 mg, 0.2 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 20 min, protegida de la luz. La disolución resultante se lleva a sequedad, dando un aceite viscoso incoloro del compuesto deseado. Rto: 144 mg, 94.2%

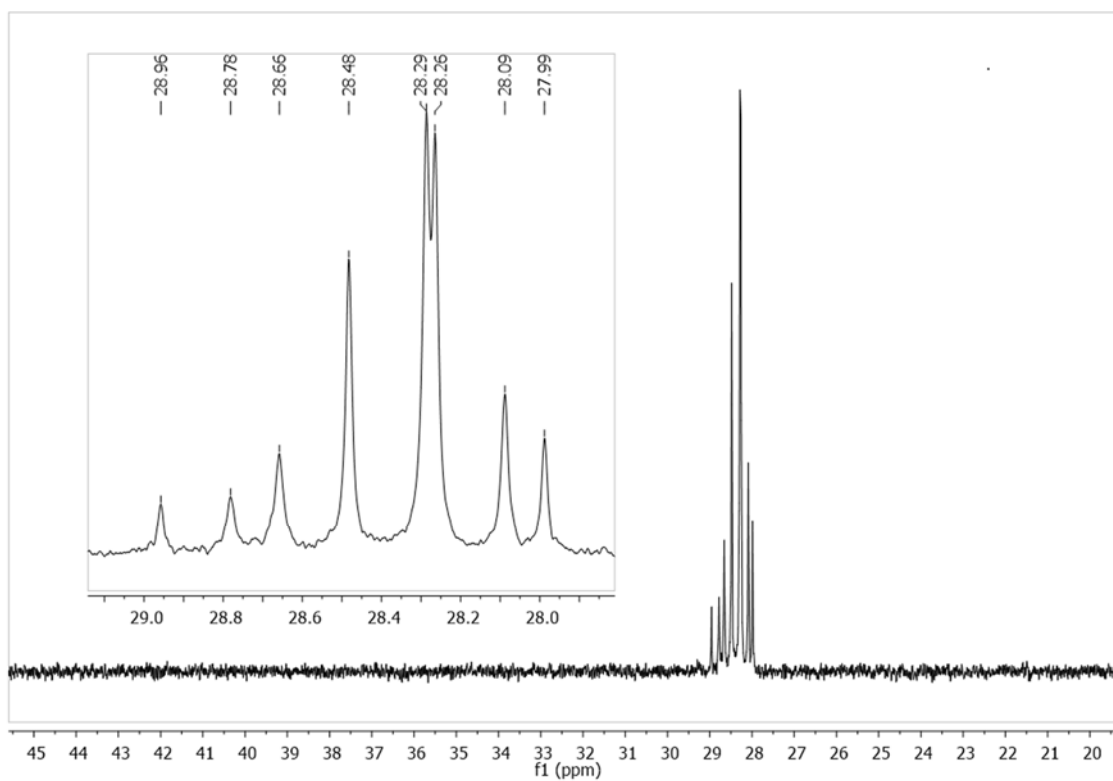
Datos de caracterización: Anal. Calcd (%) para C₅₃H₇₂Ag₂F₆N₉O₉P₅S₂ (1527.88): C 41.66, H 4.75, N 8.25; encontrado: C 41.35, H 4.87, N 8.10. **IR (ATR):** 3281 (w, br) cm⁻¹ v (N-H); 2928 (w), 2888 (w), 2846 (w), 2813 (w) cm⁻¹ v (C-H); 1154 (s) cm⁻¹ v (P=N); 1096 (vs) cm⁻¹ v (P-NR₂); otras señales: 1281 (m), 1236 (s), 1223 (s), 1026 (vs) cm⁻¹. **³¹P{¹H} RMN** ((CD₃)₂CO, RT): δ = 26.41 (br, 2P), 19.78 ppm (br, 1P) (sistema de spin AX₂; anillo N₃P₃), 16.06 (d, br, ¹J(Ag,P) = 777.2 Hz, 2P; PPh₃). **¹H RMN** ((CD₃)₂CO, RT): δ = 7.62-7.57 (m, 30H; C₆H₅), 4.56 (br, 3H; NH), 3.45 (t, br, 6H; OCH₂), 3.17 (vbr, 9H; OCH₃), 2.94 (br, 6H; NCH₂), 2.79 ppm (br, 18H; N(CH₃)₂). **¹³C{¹H} RMN** ((CD₃)₂CO, APT, RT): δ = 134.76 (d, ²J(C,P) = 15.6 Hz, 12C; o-C de C₆H₅), 132.33 (s, 6C; p-C de C₆H₅), 131.02 (d, ¹J(C,P) = 40.5 Hz, 6C; ipso-C de C₆H₅), 130.37 (d, ³J(C,P) = 9.8 Hz, 12C; m-C de C₆H₅), 122.08 (q, ¹J(C,F) = 321.2 Hz, 2C; CF₃SO₃), 73.22 (br, 3C; OCH₂), 59.01 (br, 3C; OCH₃), 42.29 (br, 3C; NCH₂), 37.66, 37.53 ppm (s, 6C; N(CH₃)₂). **¹⁹F{¹H} RMN** (CDCl₃, RT): δ = -78.09 (s) ppm. **MS** (MALDI+, DCTB) m/z (%): 860.2 (28) [M-AgPPh₃-2TfO]⁺, 633.2 (23) [Ag(PPh₃)₂]⁺, 598.3 (100) [M-AgPPh₃-2TfO-PPh₃]⁺.

ANEXO: ESPECTROS DE LOS COMPUESTOS

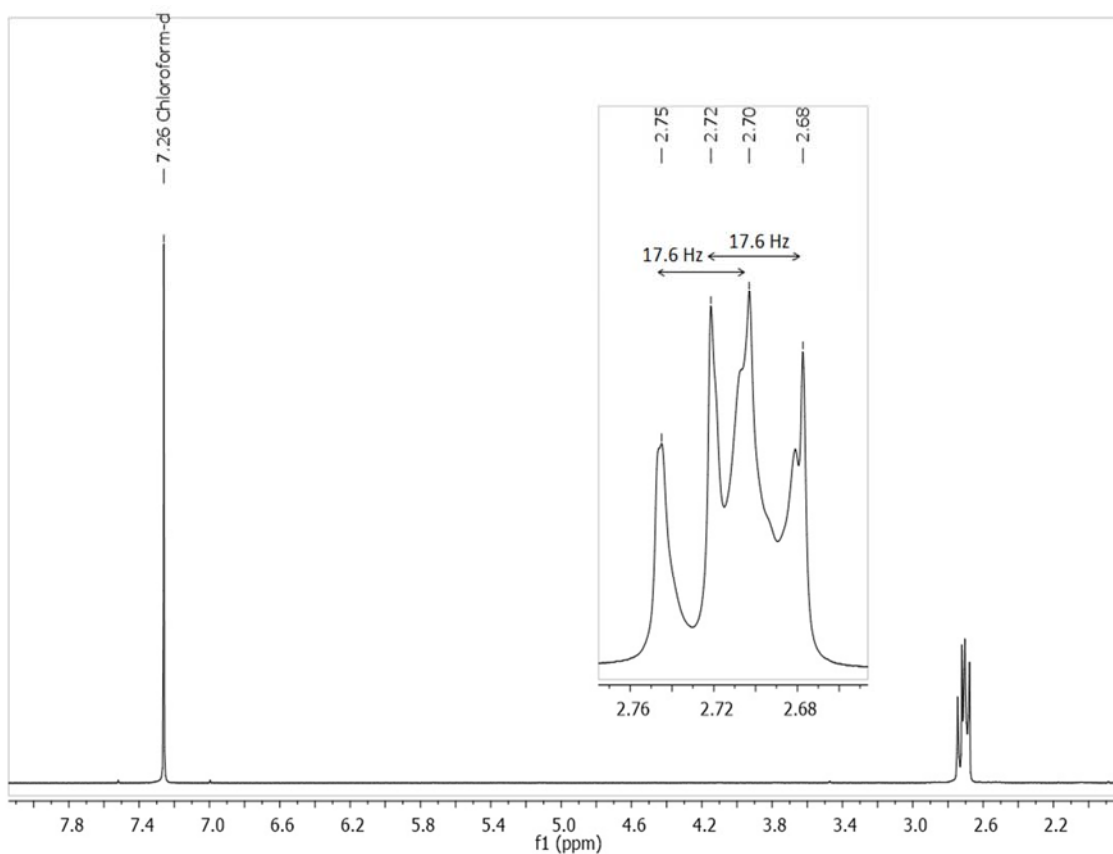
DATOS DE *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] (1)



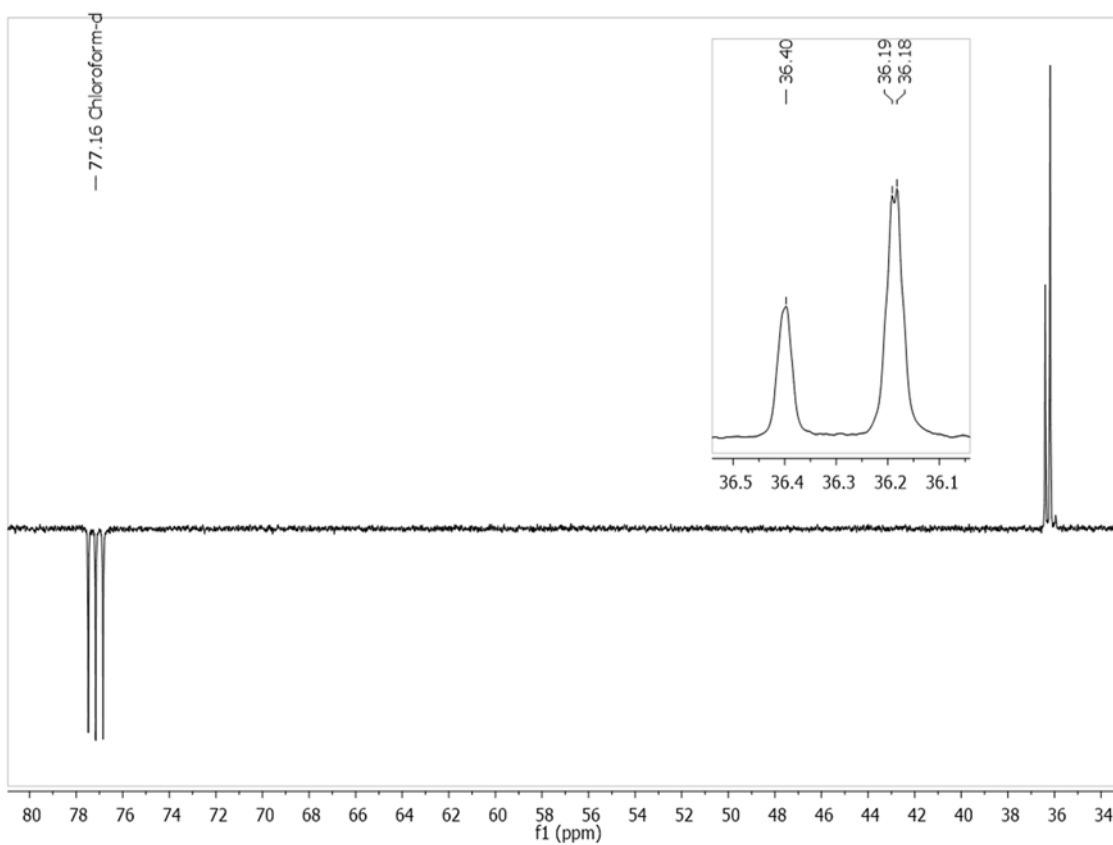
Espectro IR de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] (1)



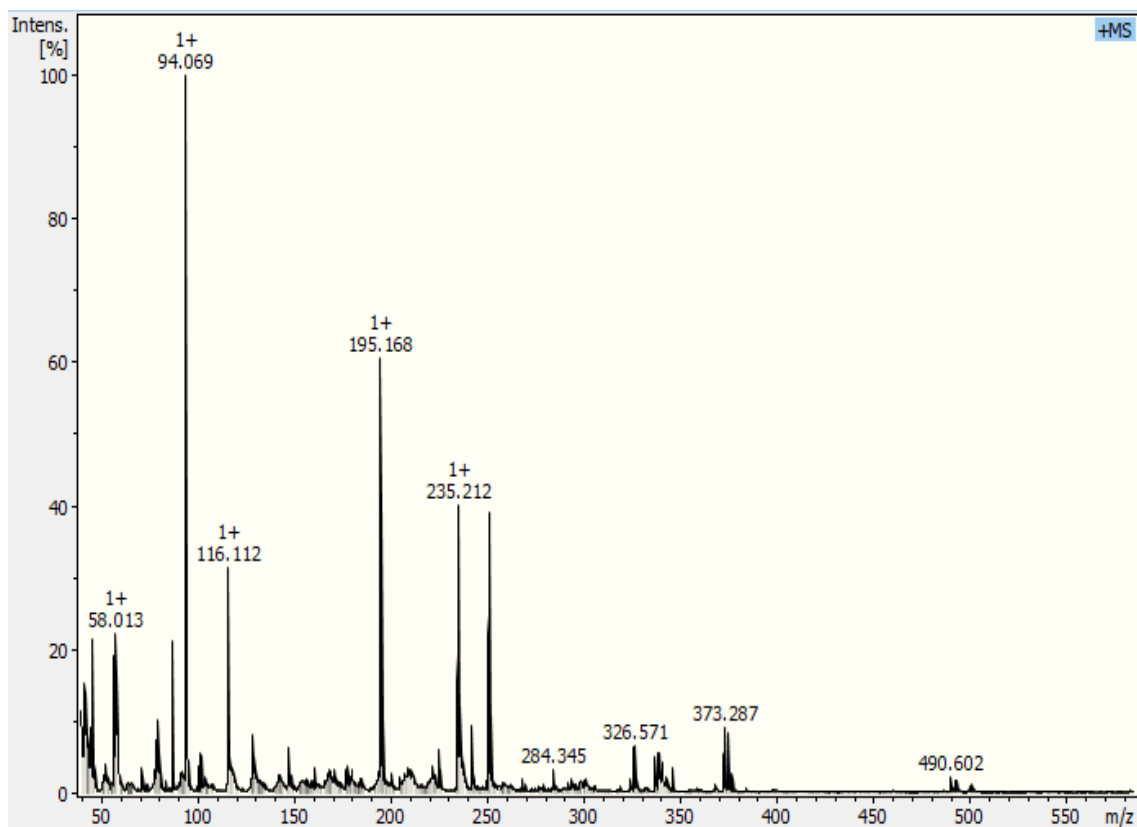
Espectro RMN de ³¹P{¹H} de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] (1) en CDCl₃



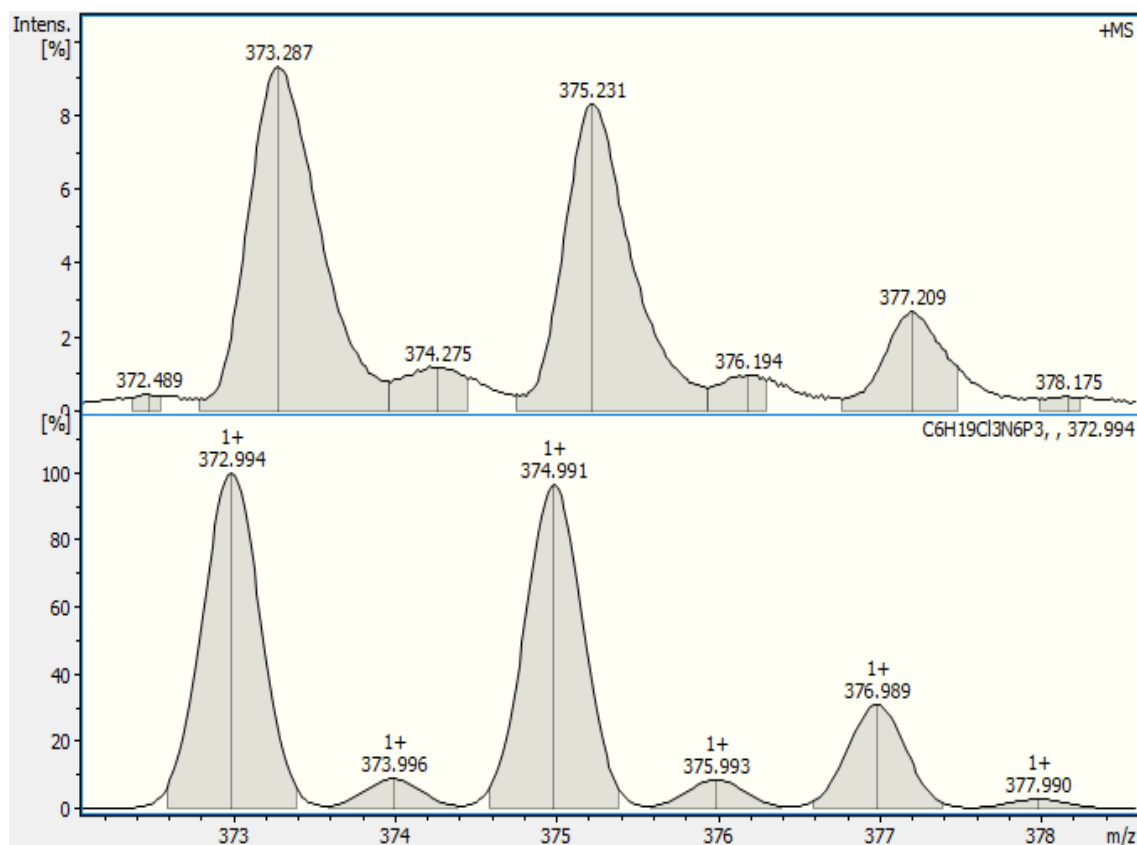
Espectro RMN de ^1H de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ (**1**) en CDCl_3



Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMe}_2)_3]$ (**1**) en CDCl_3

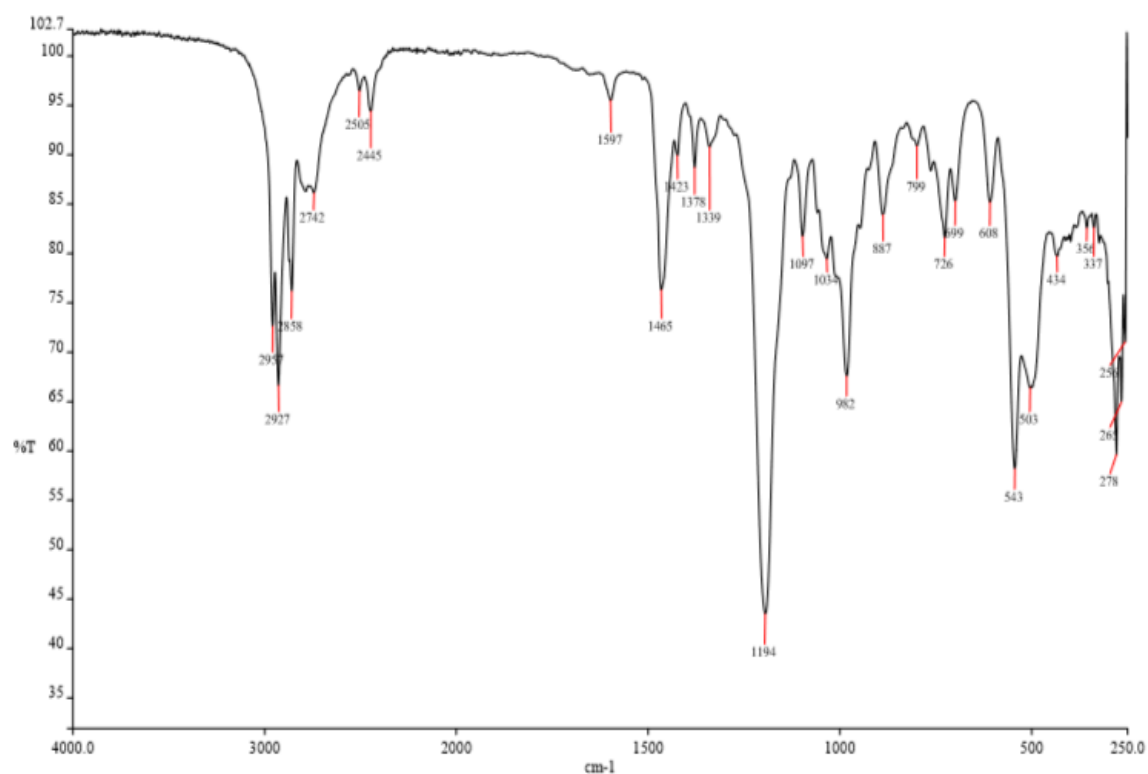


Espectro de masas MALDI+ (matriz ditranol) de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] (**1**)

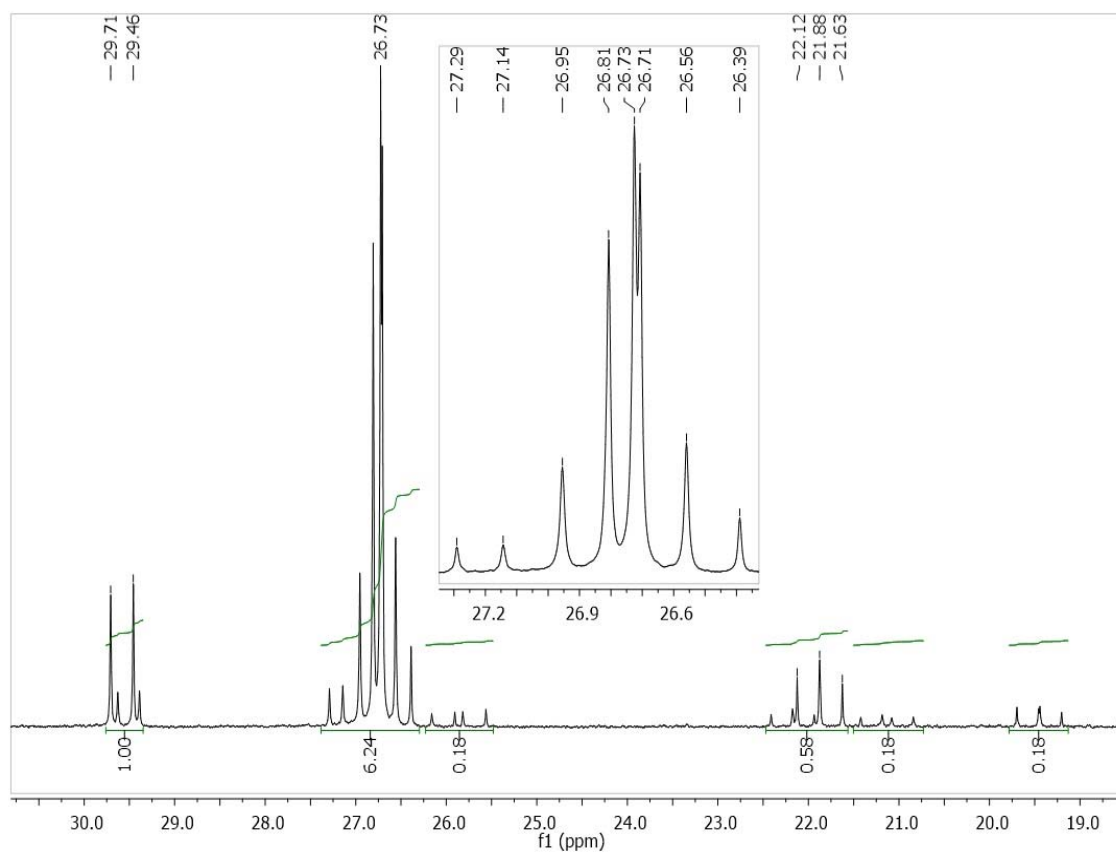


Espectro de masas MALDI+ (matriz ditranol) de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMe₂)₃] (**1**). Distribución isotópica experimental y teórica del ion [M+H]⁺.

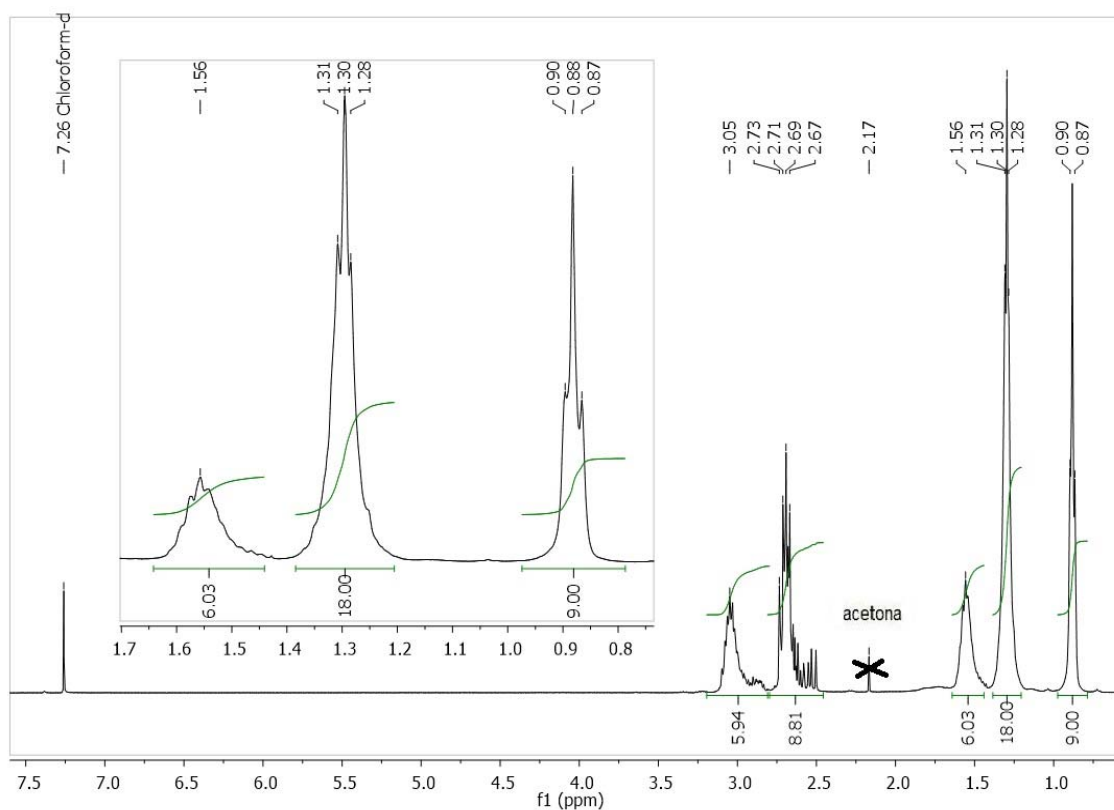
DATOS DE *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (2)



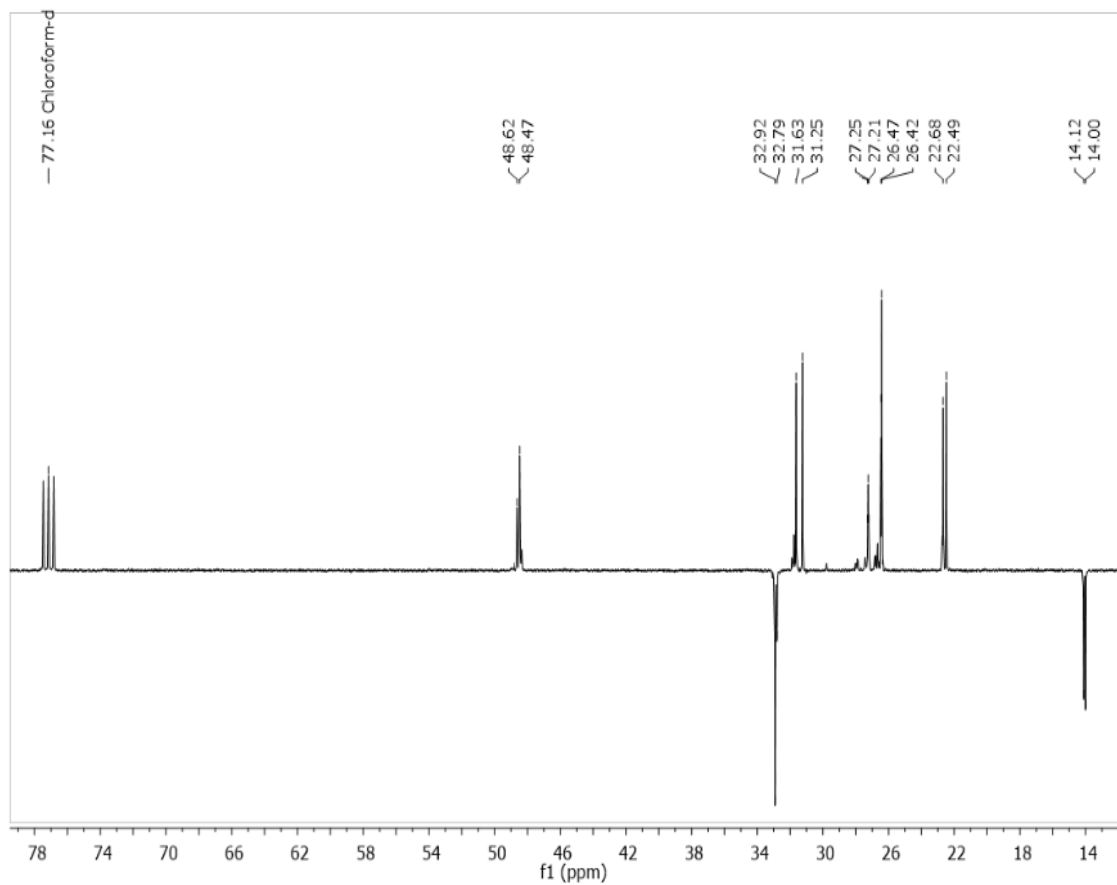
Espectro IR de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (2)



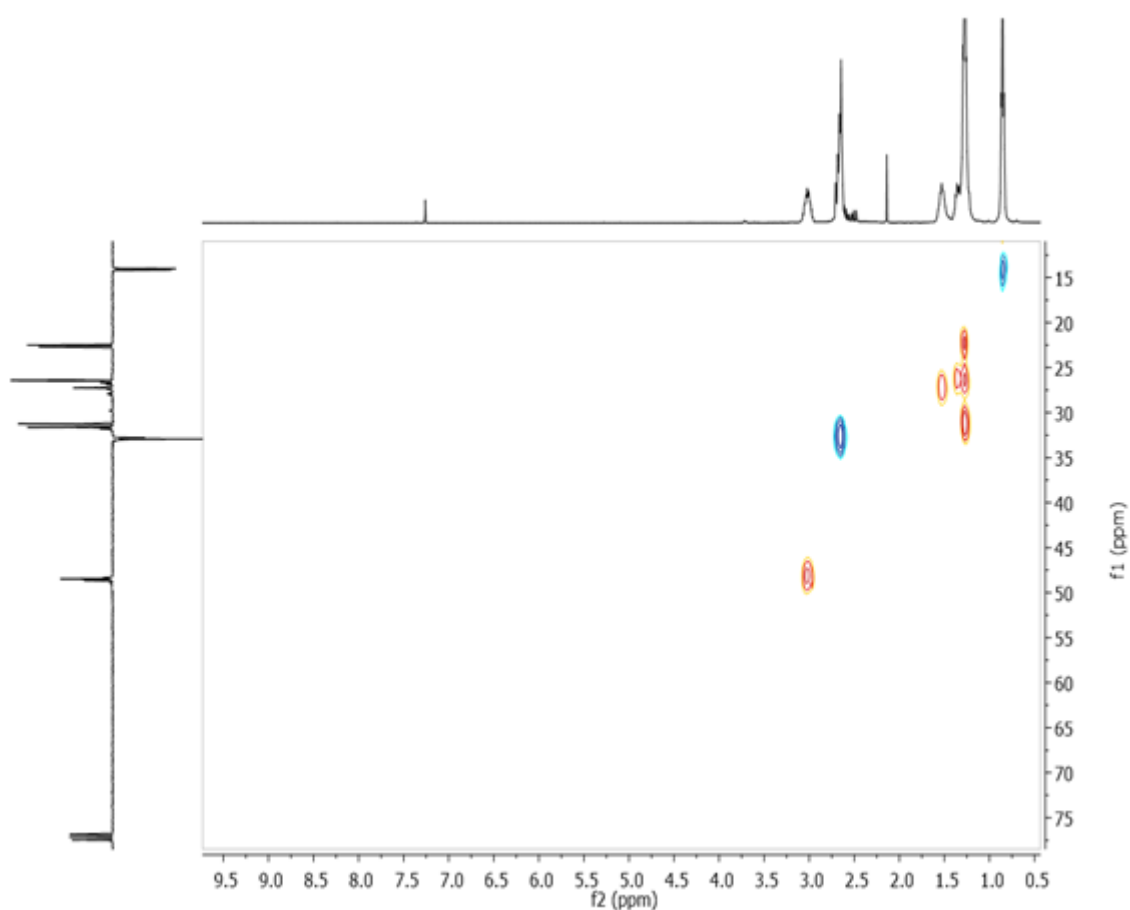
Espectro RMN de ³¹P{¹H} de *nongem-trans*-[N₃P₃Cl₃(NMeHex)₃] (2) en CDCl₃



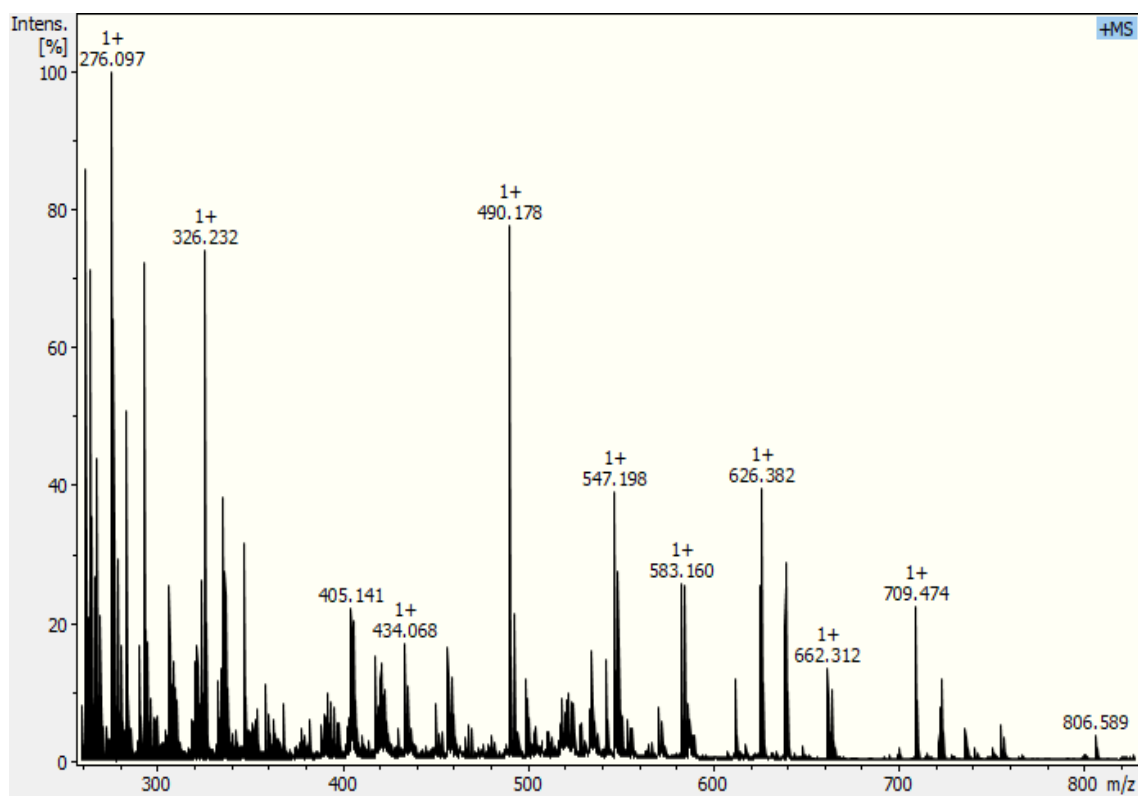
Espectro RMN de ^1H de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMeHex})_3]$ (**2**) en CDCl_3



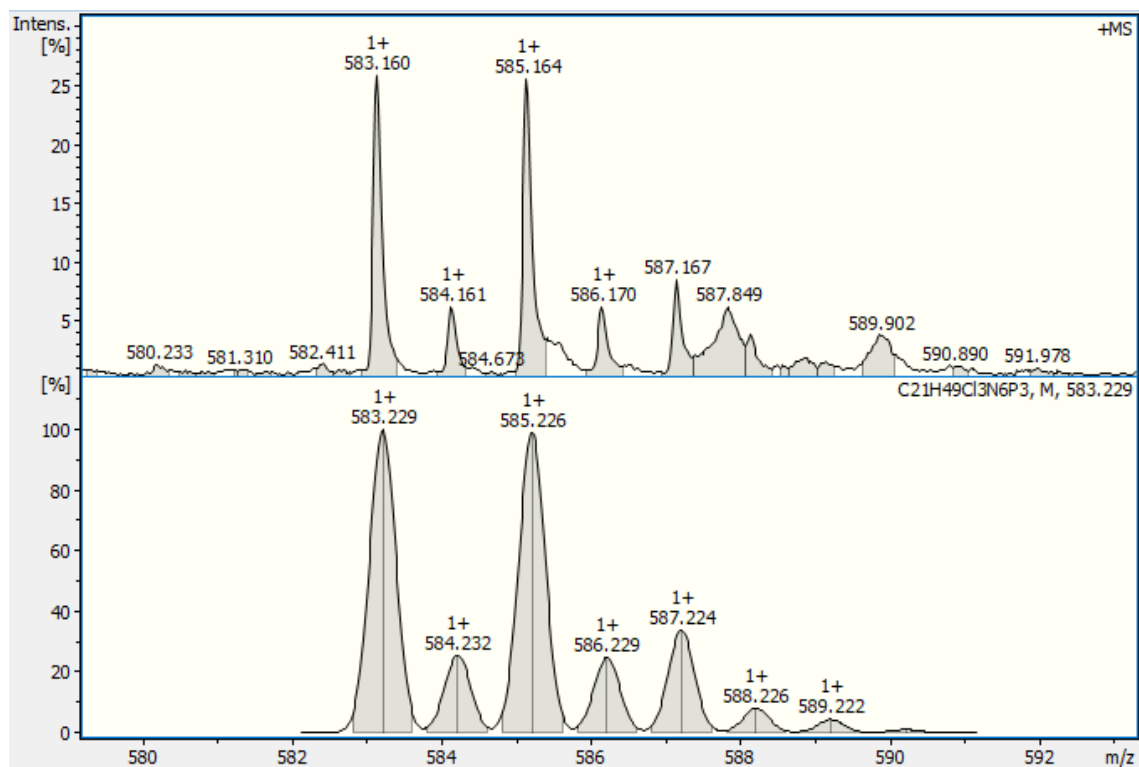
Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMeHex})_3]$ (**2**) en CDCl_3



Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMeHex})_3]$ (**2**) en CDCl_3

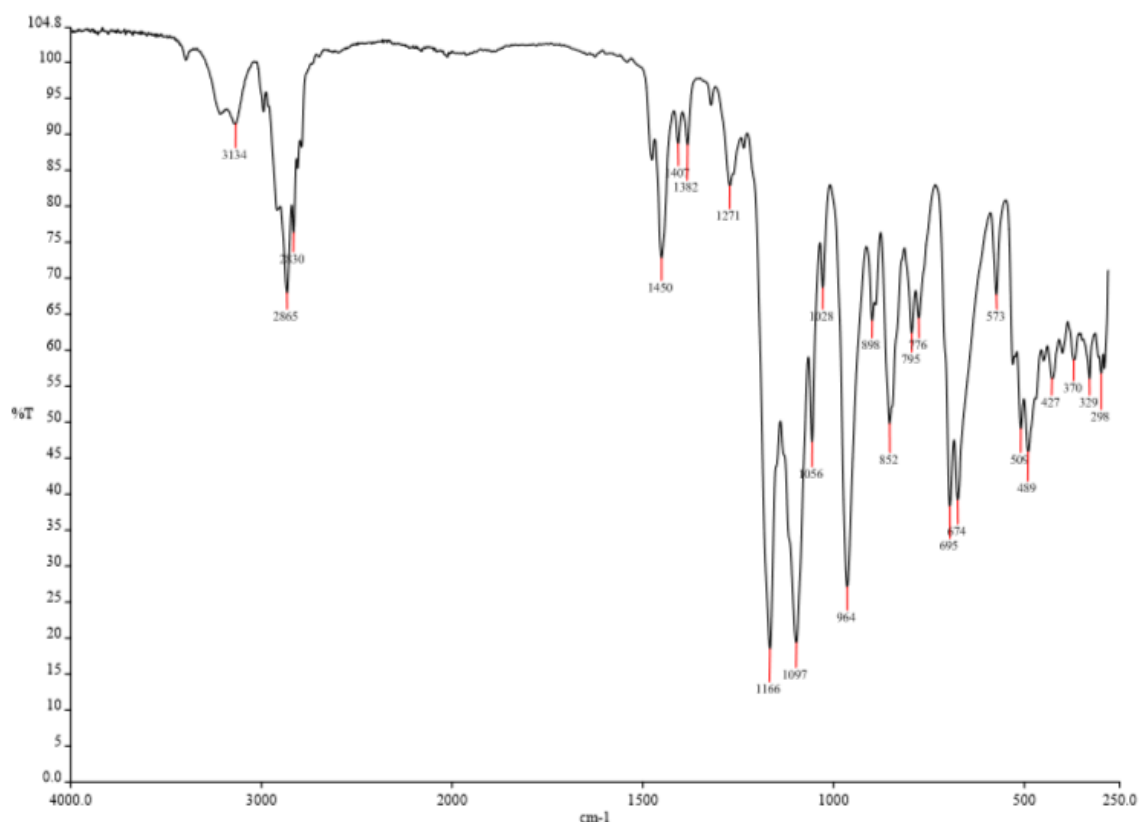


Espectro de masas MALDI+ (matriz DCTB) de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_3(\text{NMeHex})_3]$ (**2**)

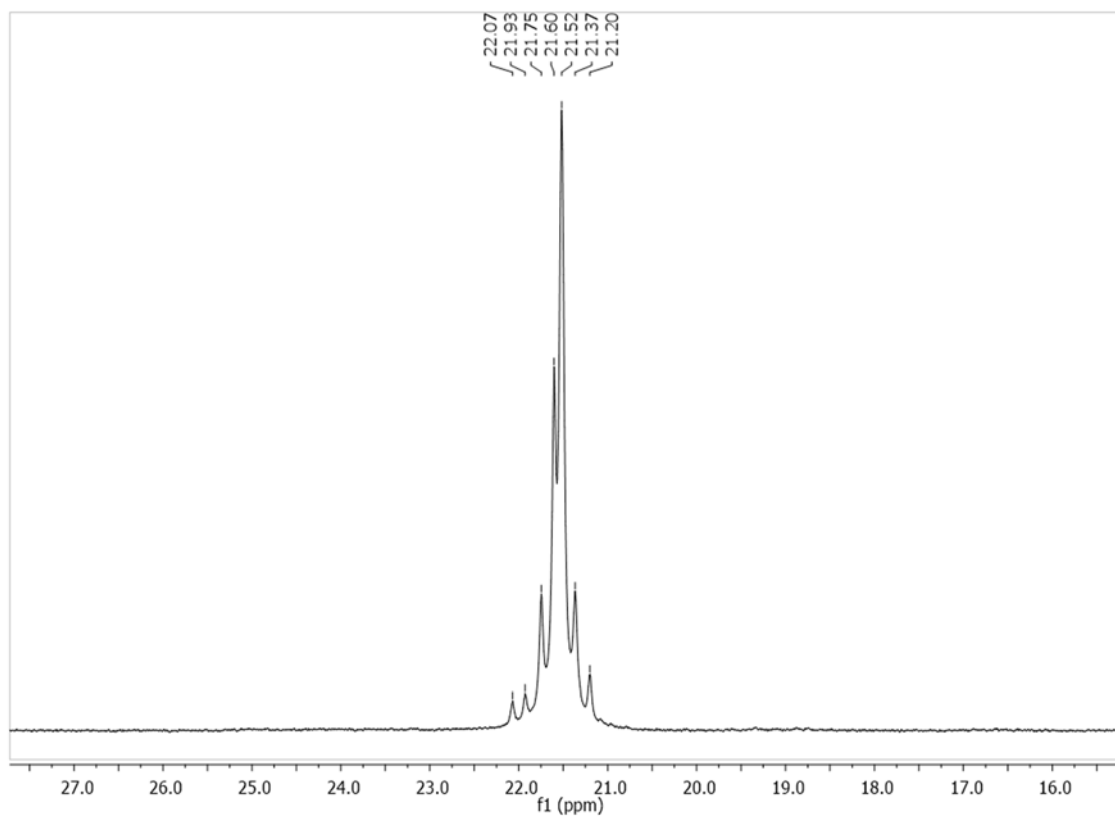


Espectro de masas MALDI+ (matriz DCTB) de *nongem-trans*- $[N_3P_3Cl_3(NMeHex)_3]$ (2). Distribución isotópica experimental y teórica del ion $[M+H]^+$.

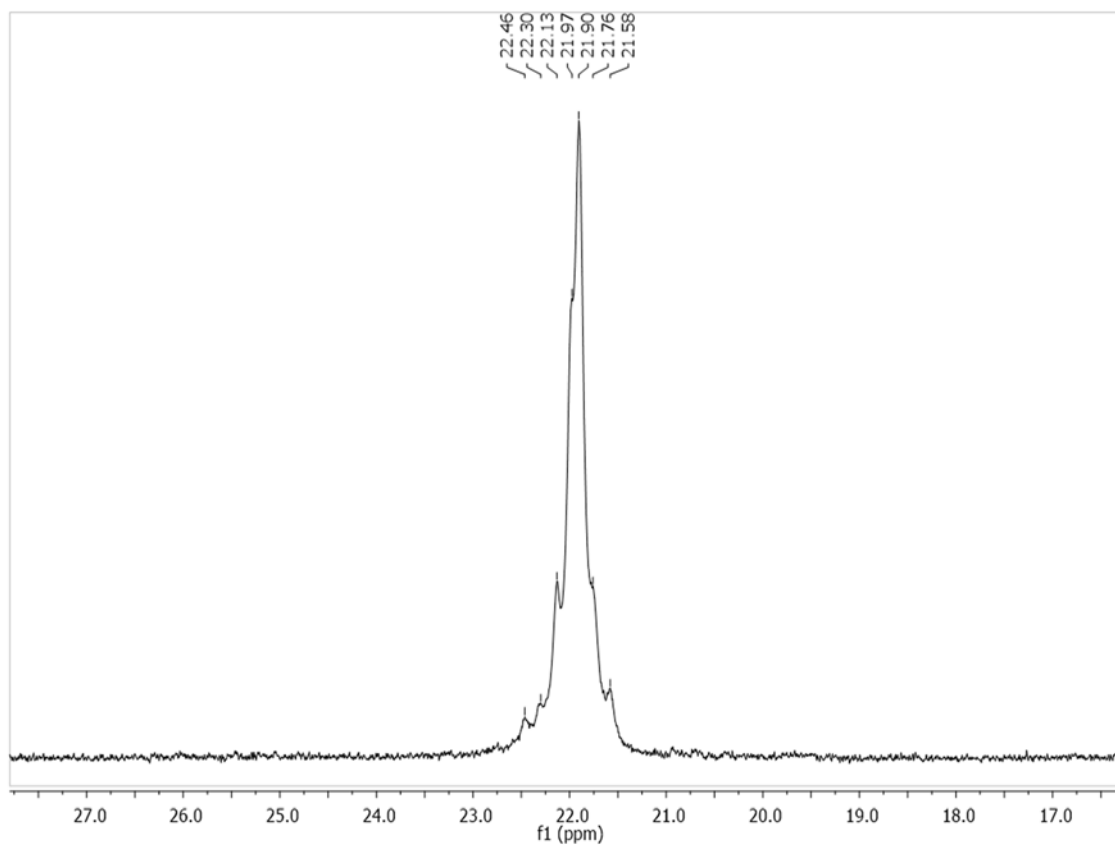
DATOS DE *nongem-trans*- $[N_3P_3(NMe_2)_3(NHCH_2CH_2OCH_3)_3]$ (3)



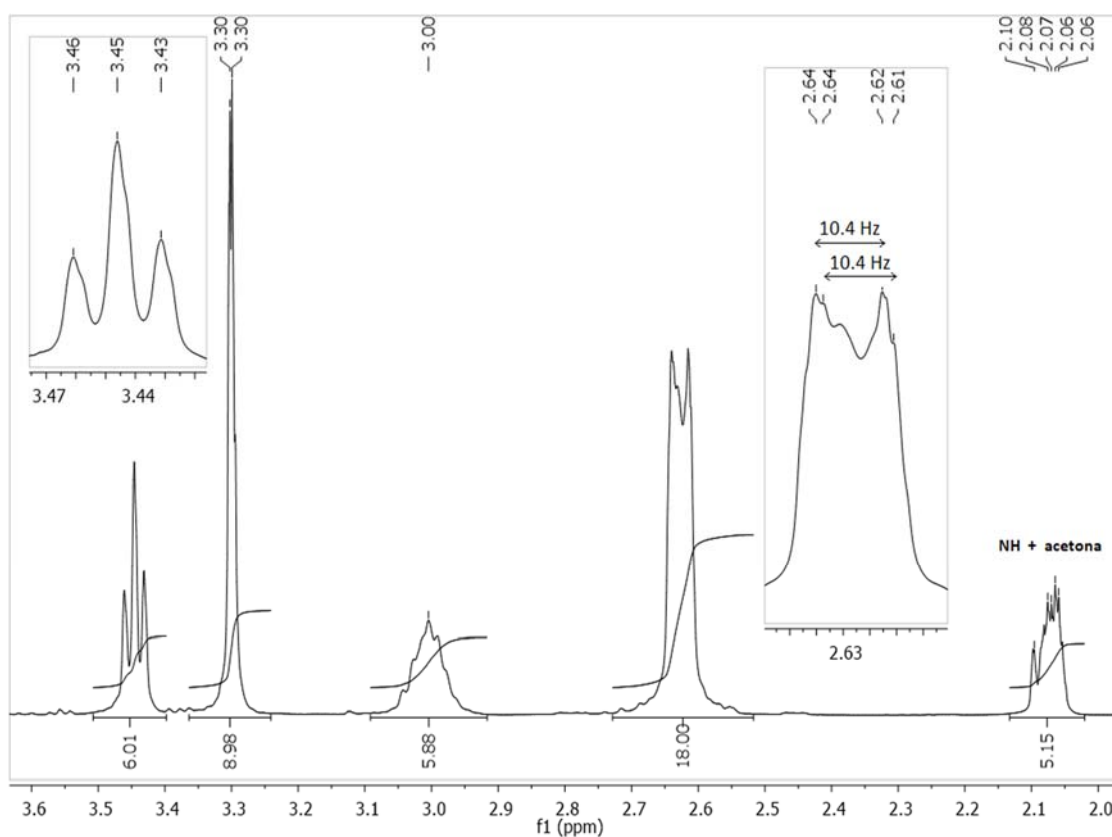
Espectro IR de *nongem-trans*- $[N_3P_3(NMe_2)_3(NHCH_2CH_2OCH_3)_3]$ (3)



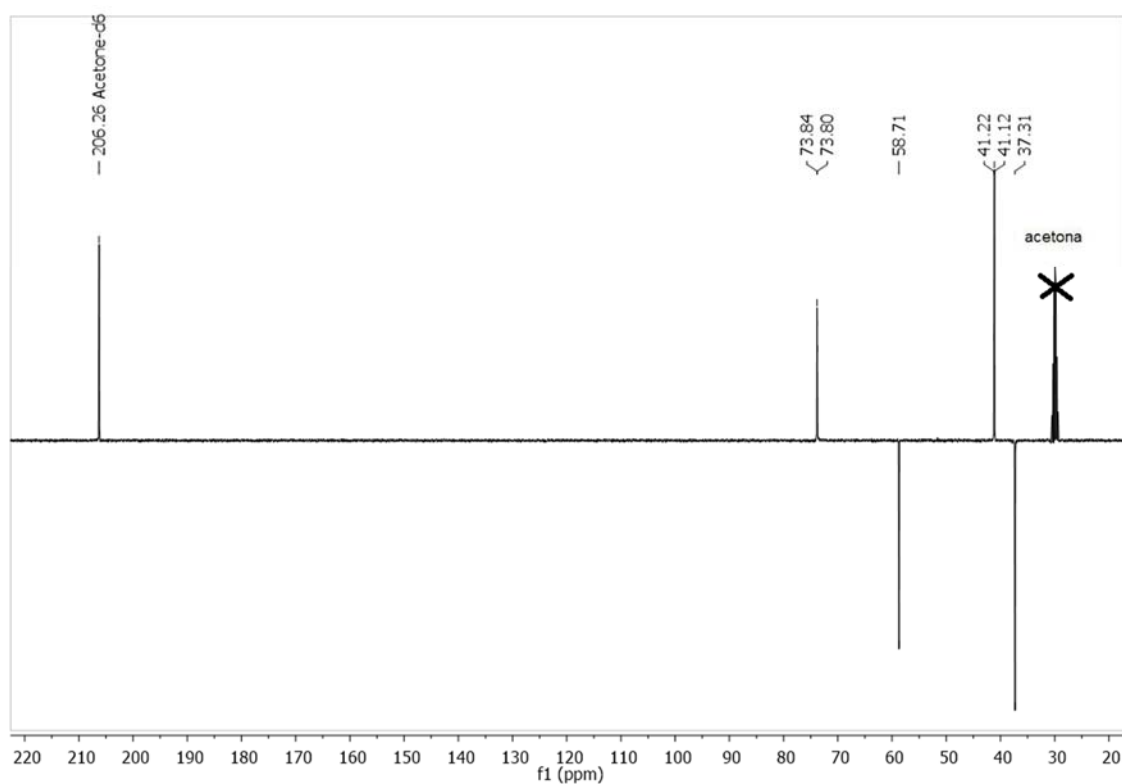
Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**3**) en CDCl_3



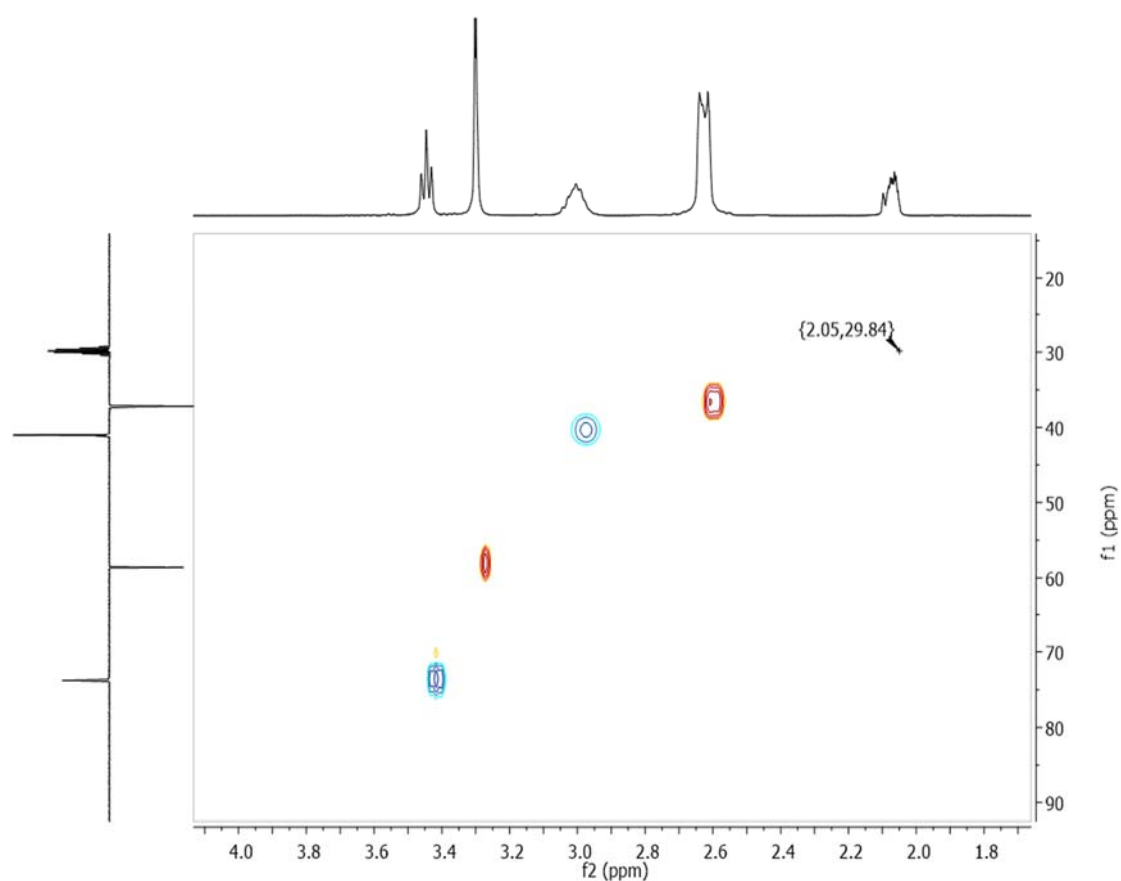
Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**3**) en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$



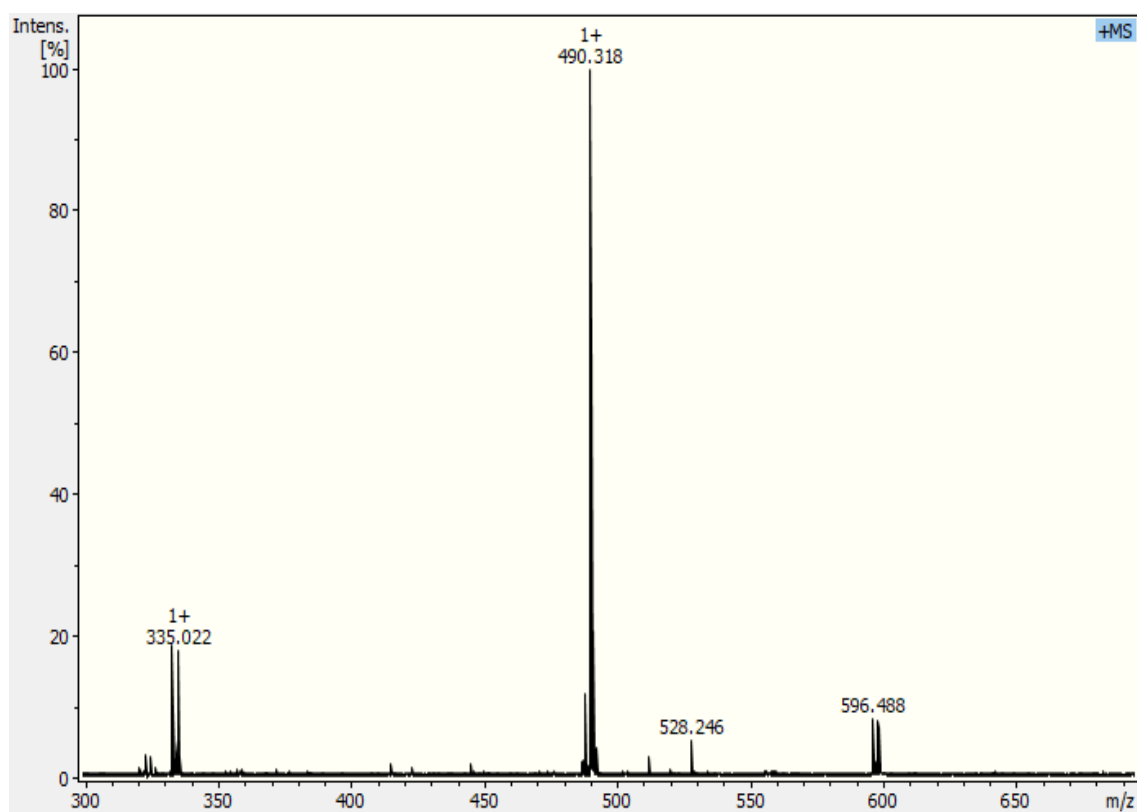
Espectro RMN de ¹H de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)] (**3**) en (CD₃)₂CO



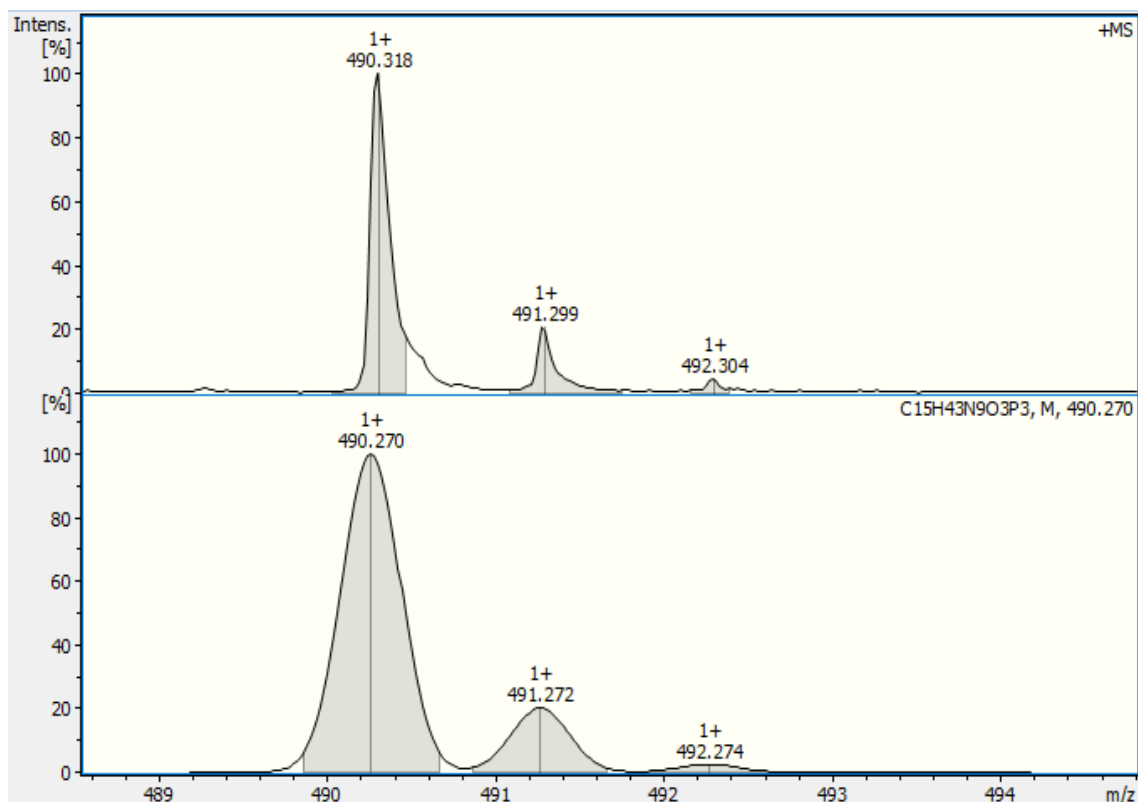
Espectro RMN de ¹³C{¹H} de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)] (**3**) en (CD₃)₂CO



Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de *nongem-trans*-[$\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3$] (**3**) en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

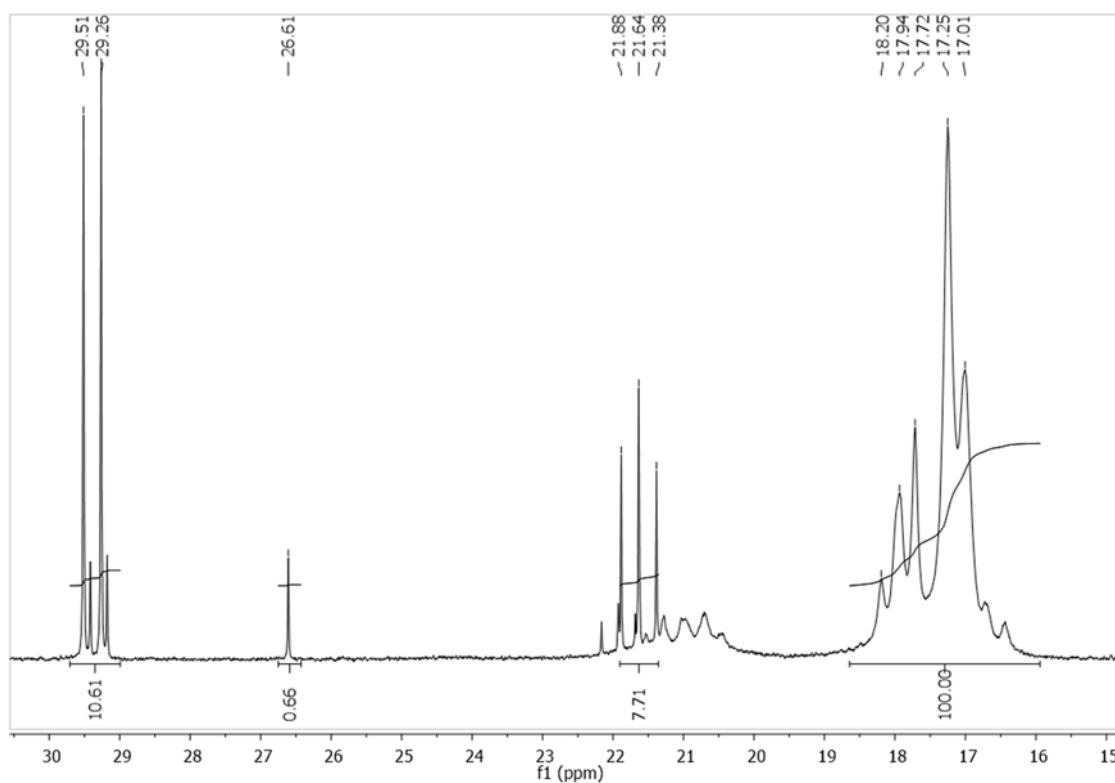


Espectro de masas MALDI+ (matriz ditranol) de *nongem-trans*-[$\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3$] (**3**)

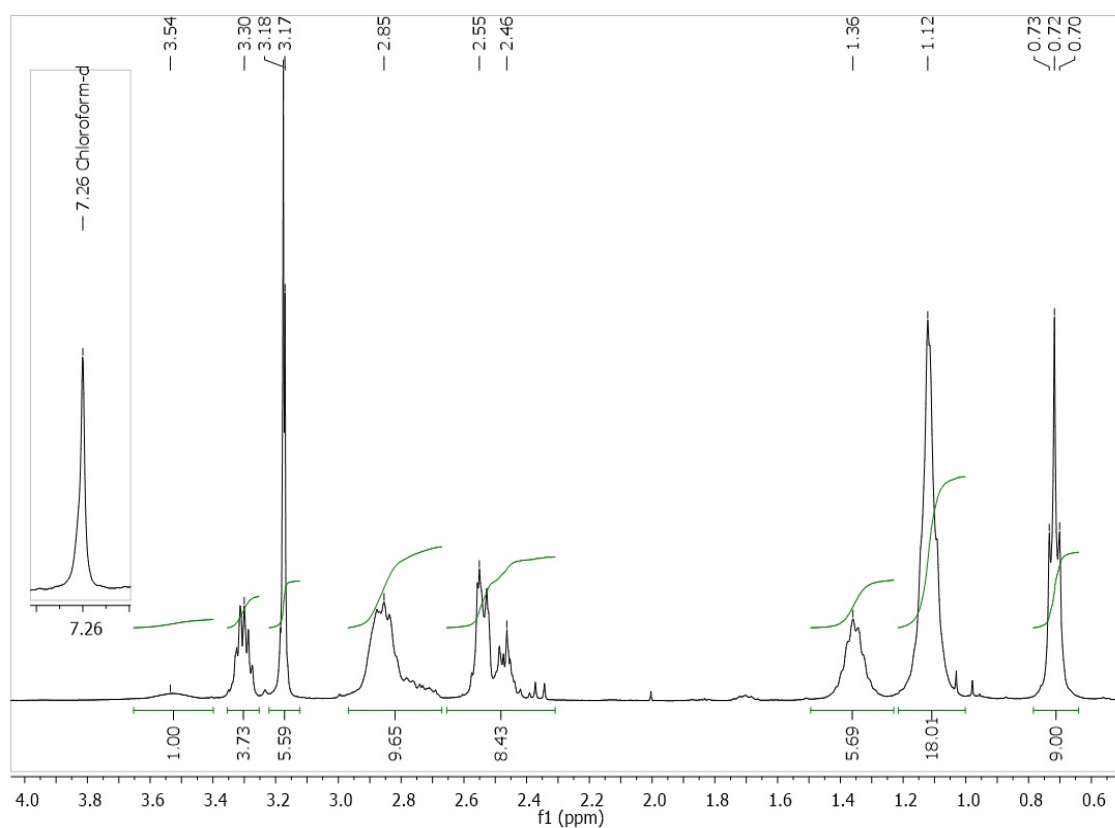


Espectro de masas MALDI⁺ (matriz ditranol) de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] (**3**).
Distribución isotópica experimental y teórica del ion [M+H]⁺.

DATOS DE *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] (4**)**

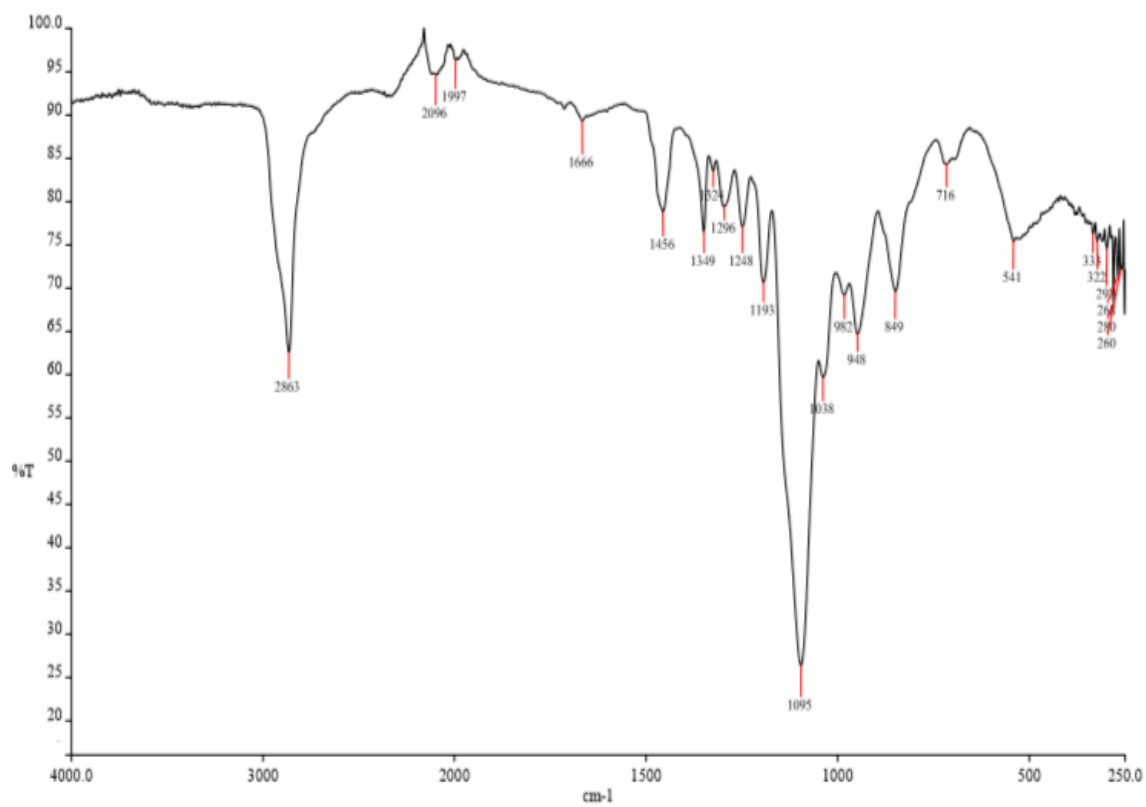


Espectro RMN de ³¹P{¹H} de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃] (**4**) en CDCl₃

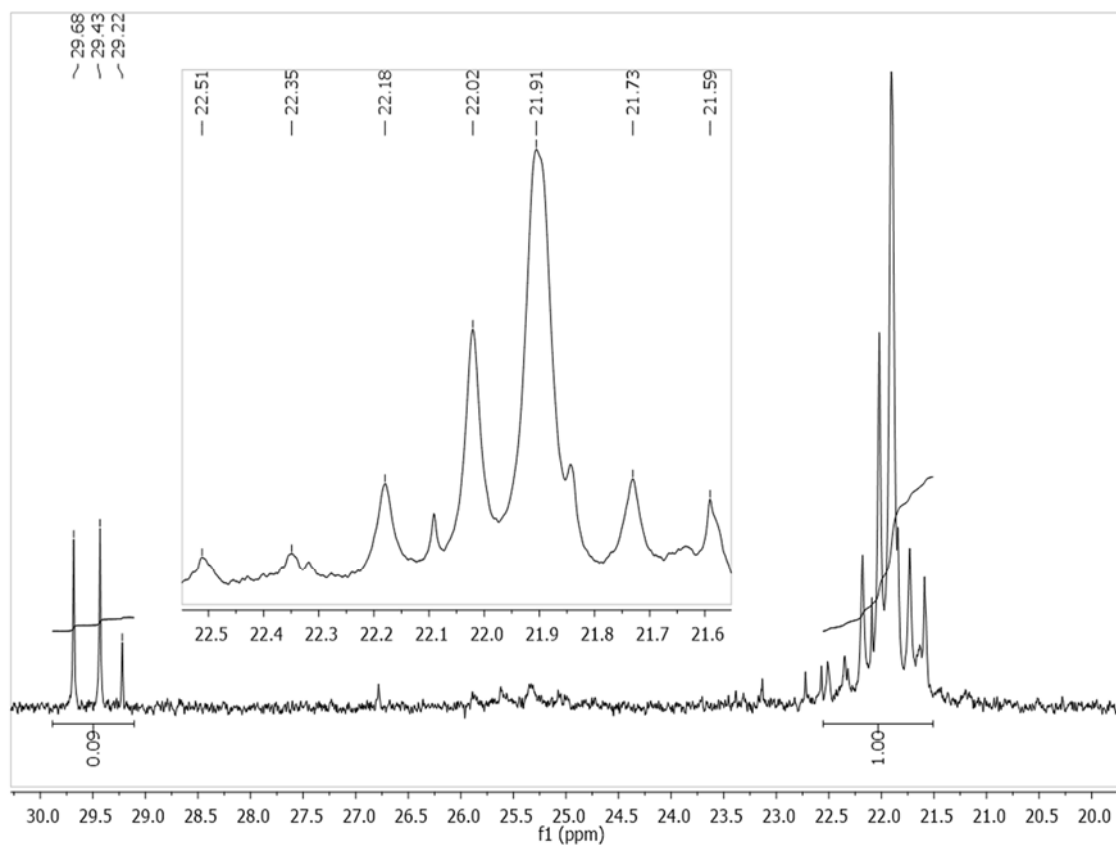


Espectro RMN de ^1H de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3]$ (**4**) en CDCl_3

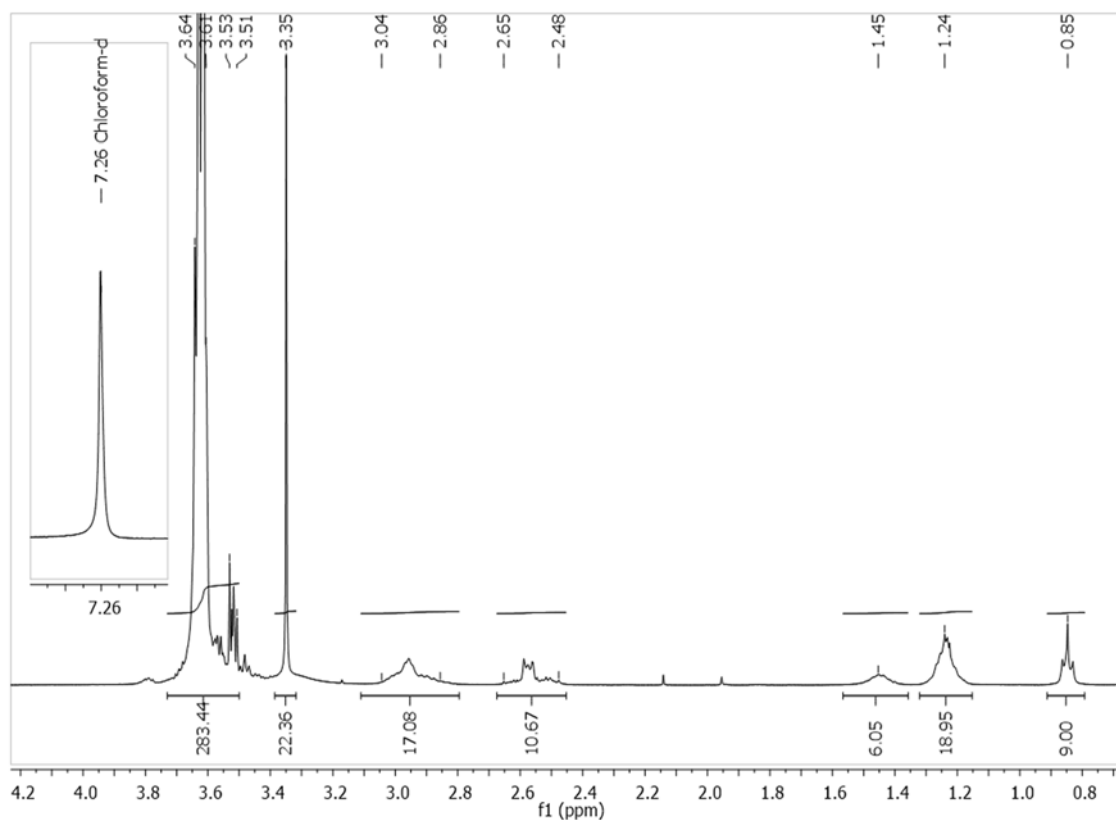
DATOS DE *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ (5**) y $\text{NH}_2\text{-PEG}_{500}$**



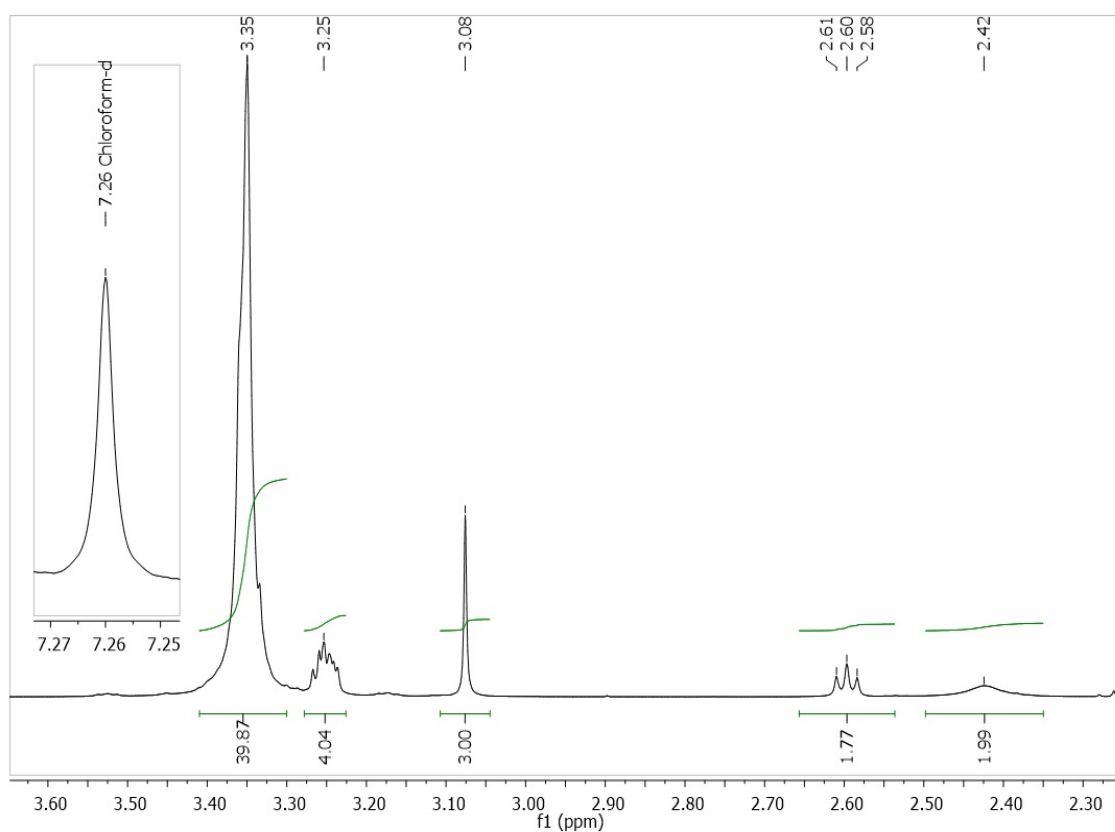
Espectro IR de *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3]$ (**5**)



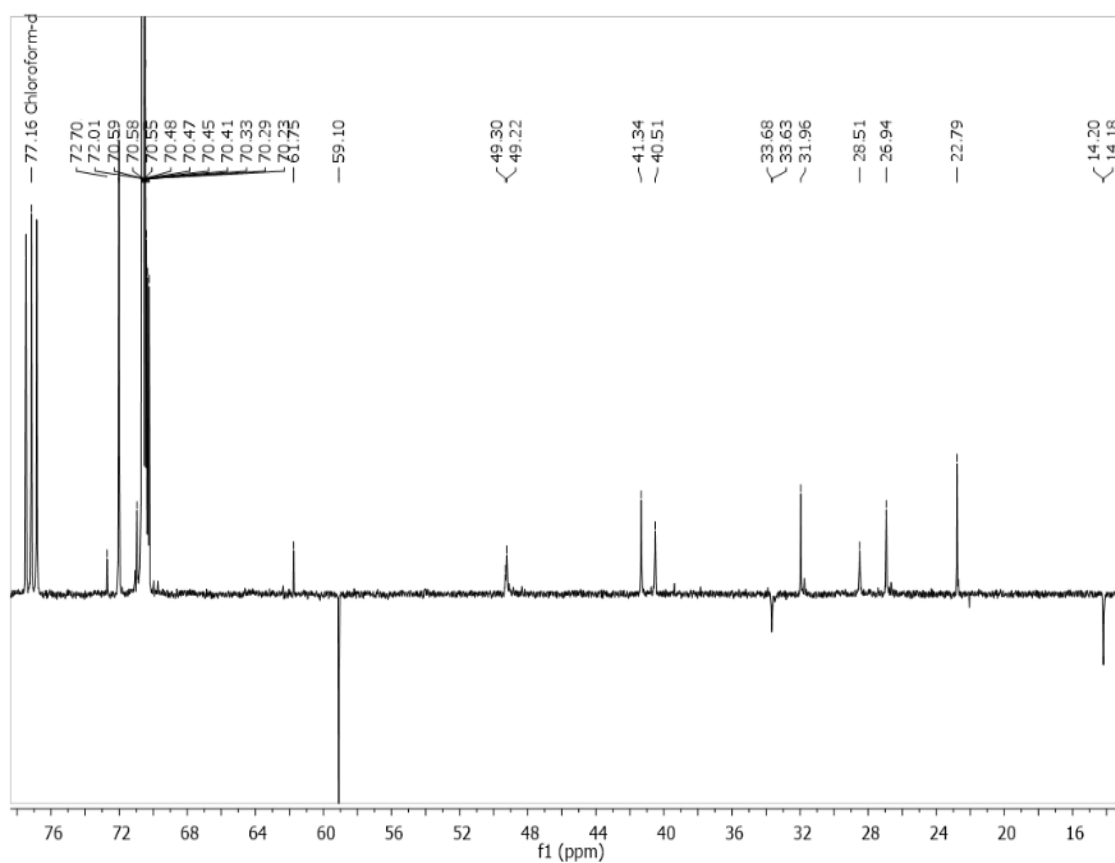
Espectro RMN de ³¹P{¹H} de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHPEG₅₀₀)₃] (**5**) en CDCl₃



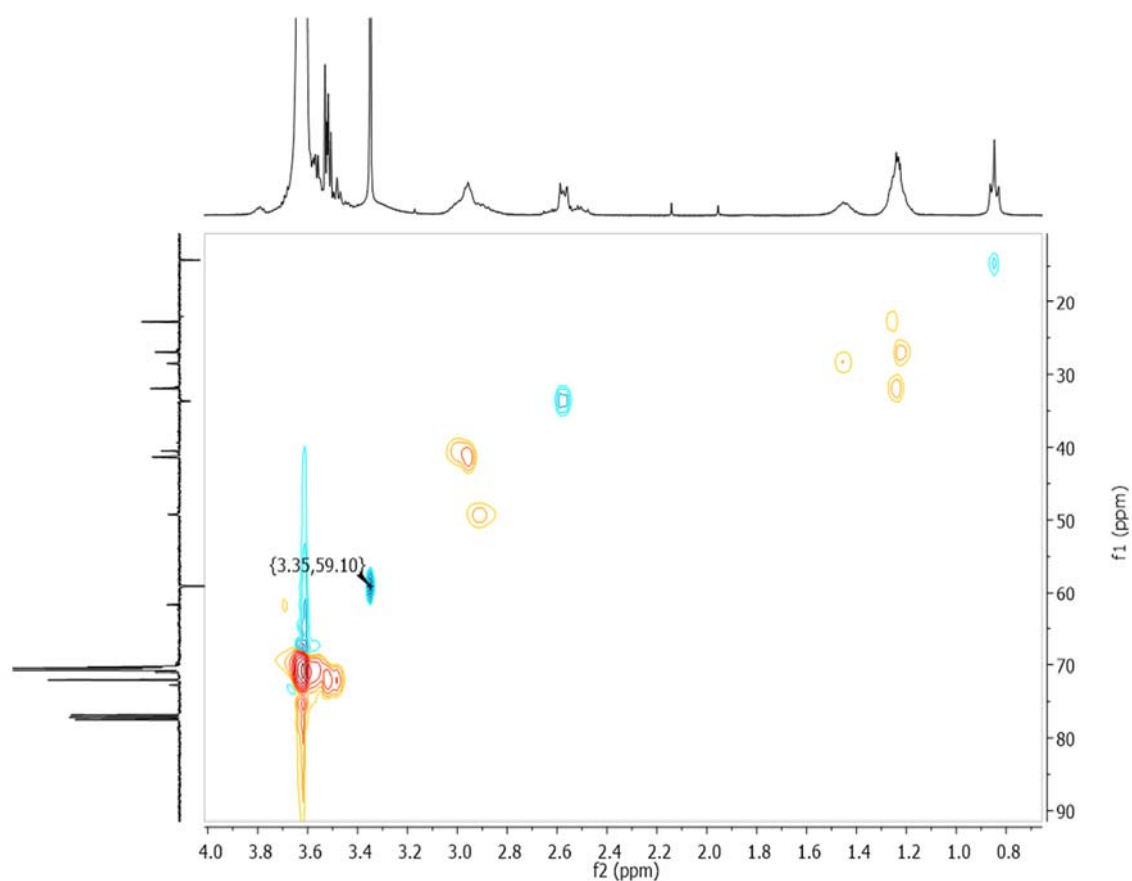
Espectro RMN de ¹H de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHPEG₅₀₀)₃] (**5**) en CDCl₃



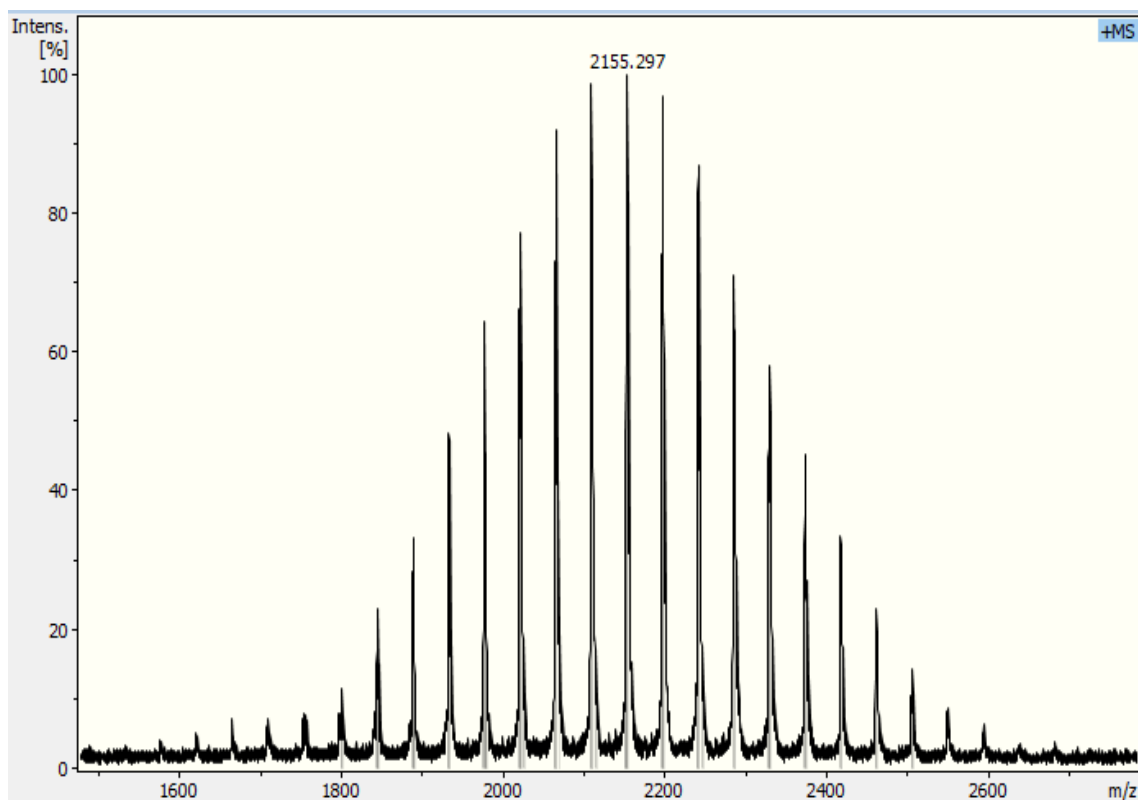
Espectro RMN de ¹H de NH₂-PEG₅₀₀ en CDCl₃



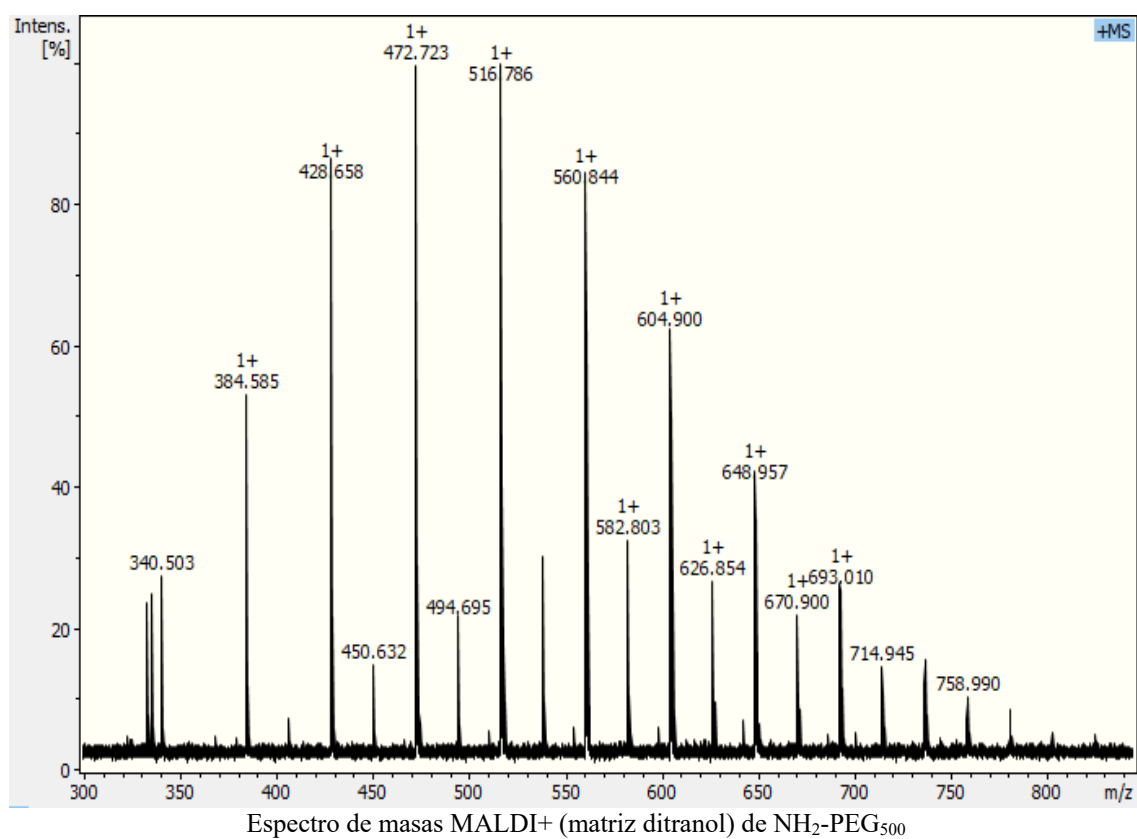
Espectro RMN de ¹³C {¹H} (APT) de *nongem-trans*-[N₃P₃(NMeHex)₃(NHPEG₅₀₀)₃] (**5**) en CDCl₃



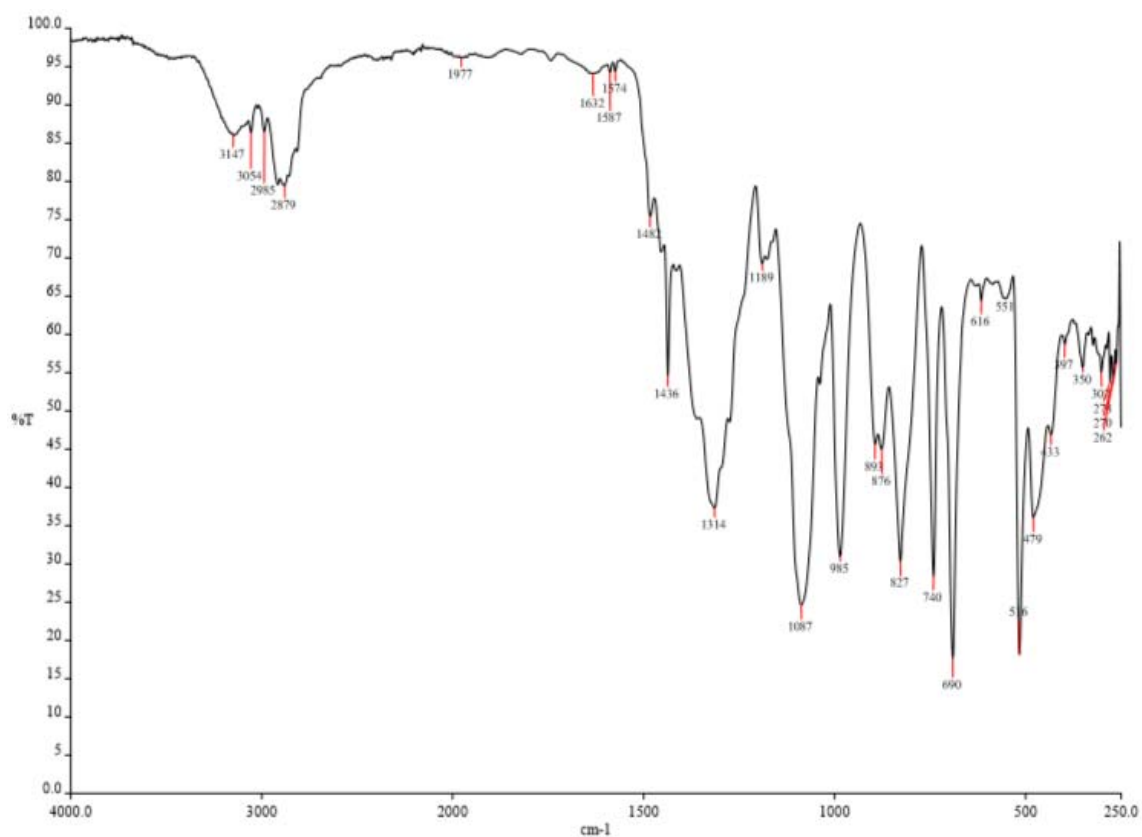
Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de *nongem-trans*-[$\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3$] (**5**) en CDCl_3

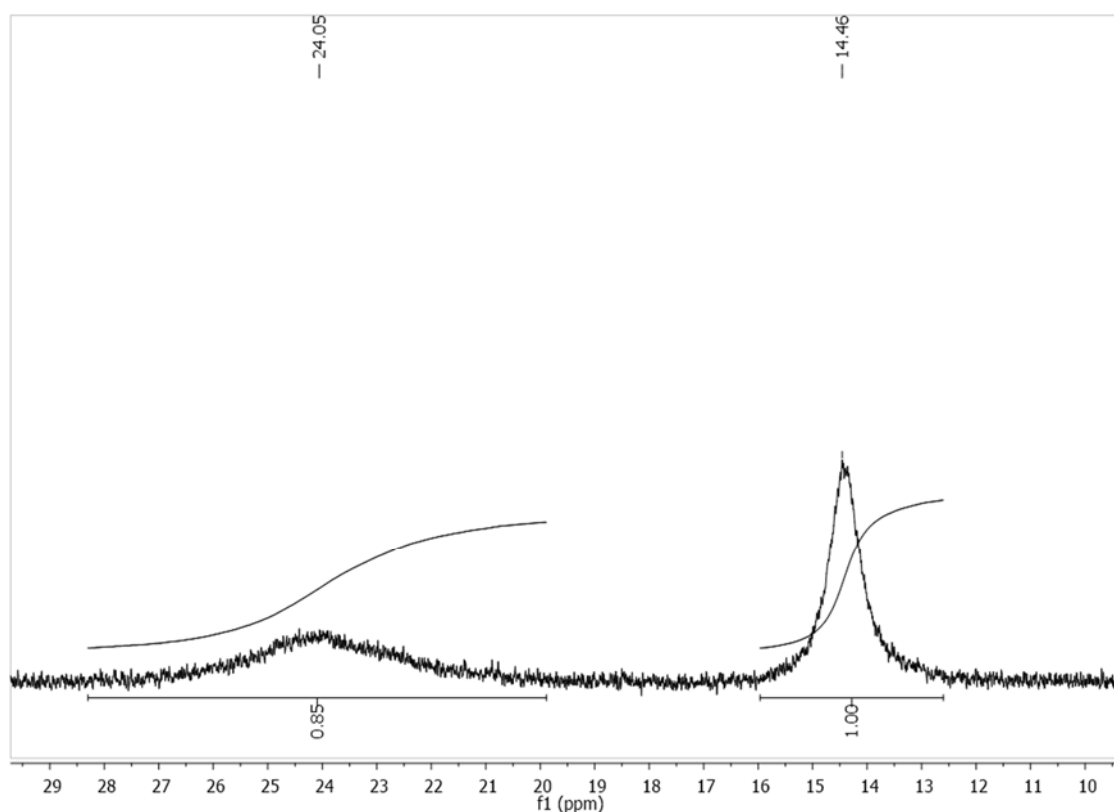


Espectro de masas MALDI+ (matriz ditranol) de *nongem-trans*-[$\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMeHex})_3(\text{NHPEG}_{500})_3$] (**5**)

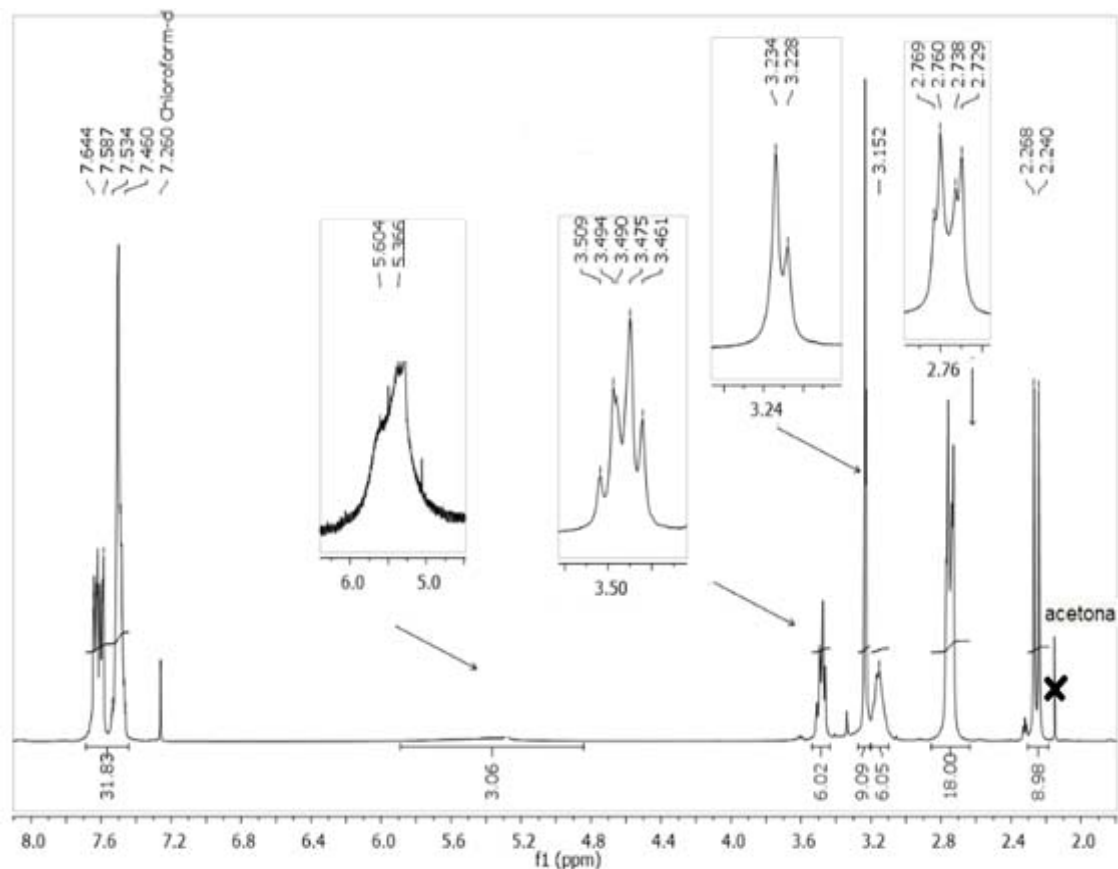


DATOS DE *nongem-trans*- $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NMe}_2)_3(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3(\text{AuPPh}_2\text{Me})_3](\text{NO}_3)_3$ (6)

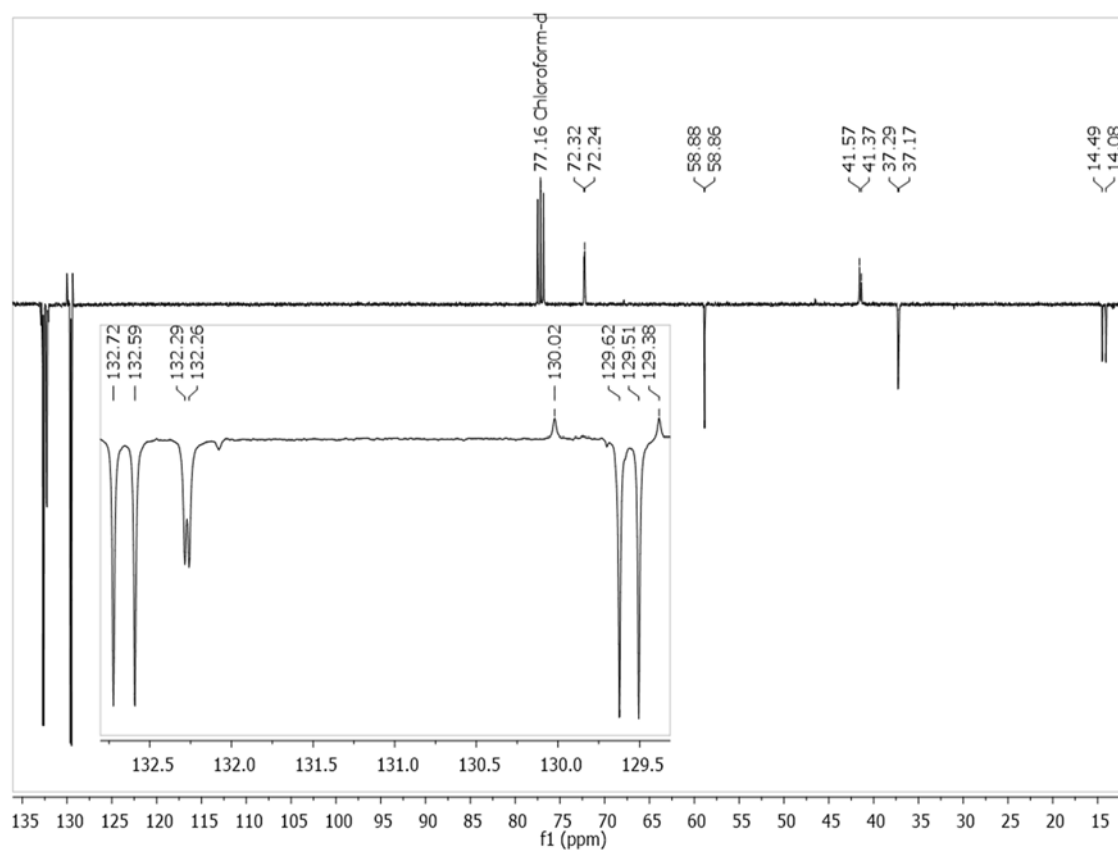




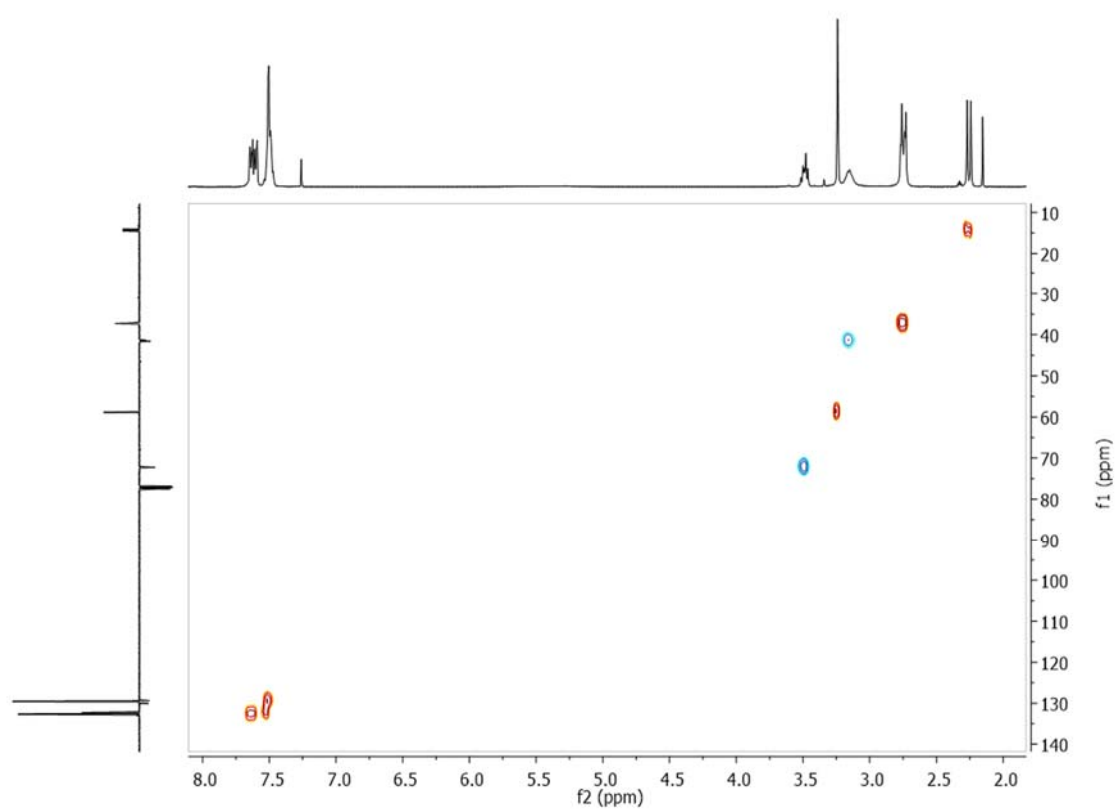
Espectro RMN de ³¹P{¹H} **6** en CDCl₃



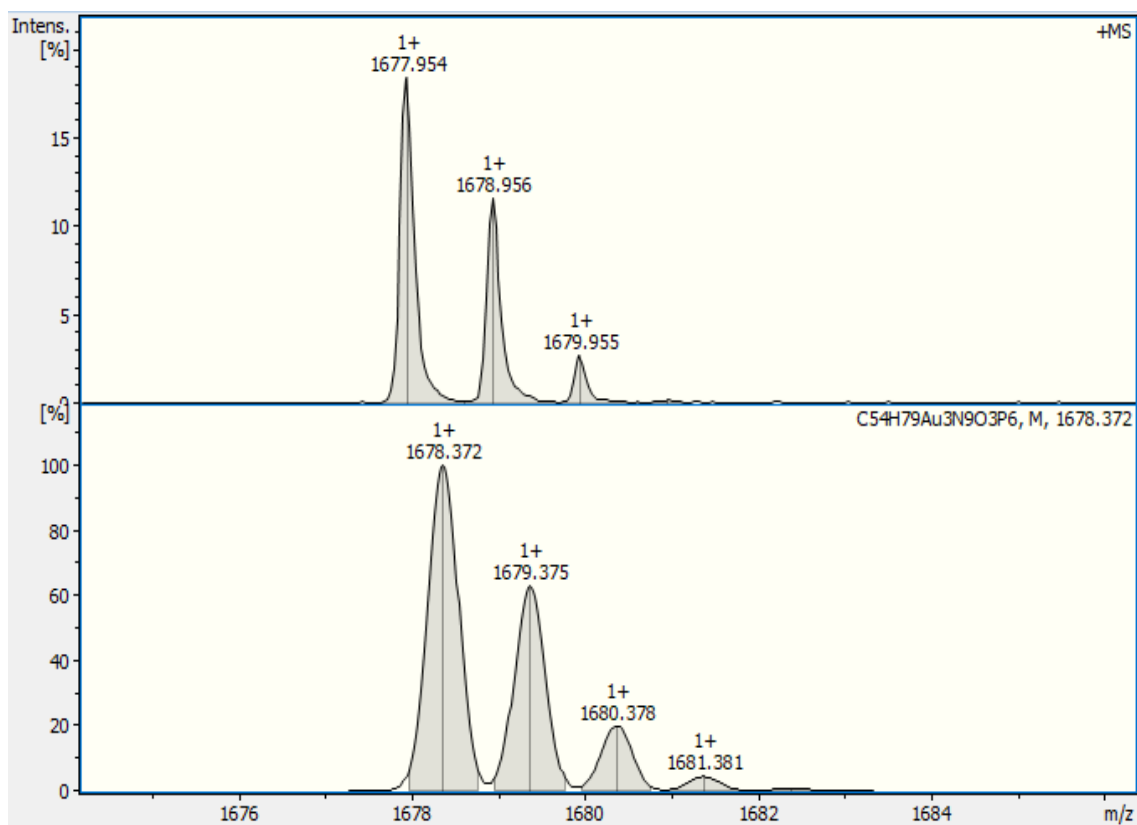
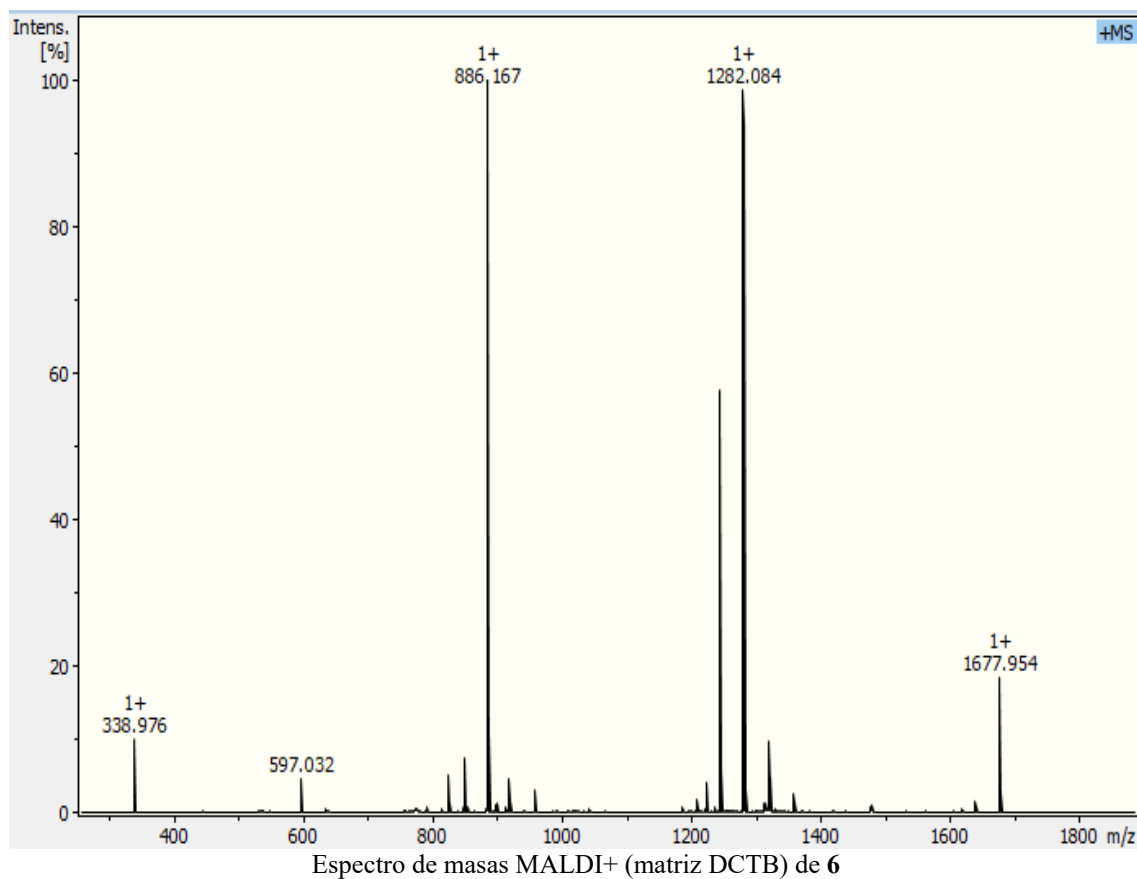
Espectro RMN de ¹H de **6** en CDCl₃



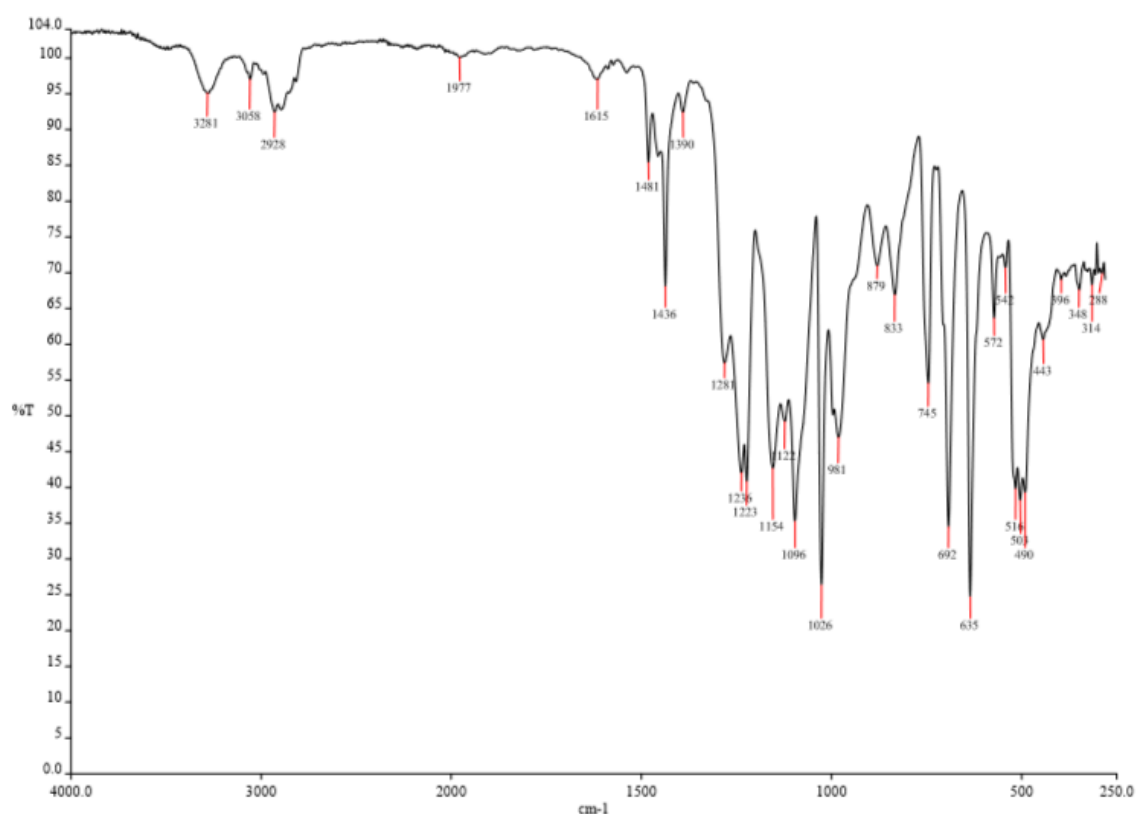
Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) de **6** en CDCl_3



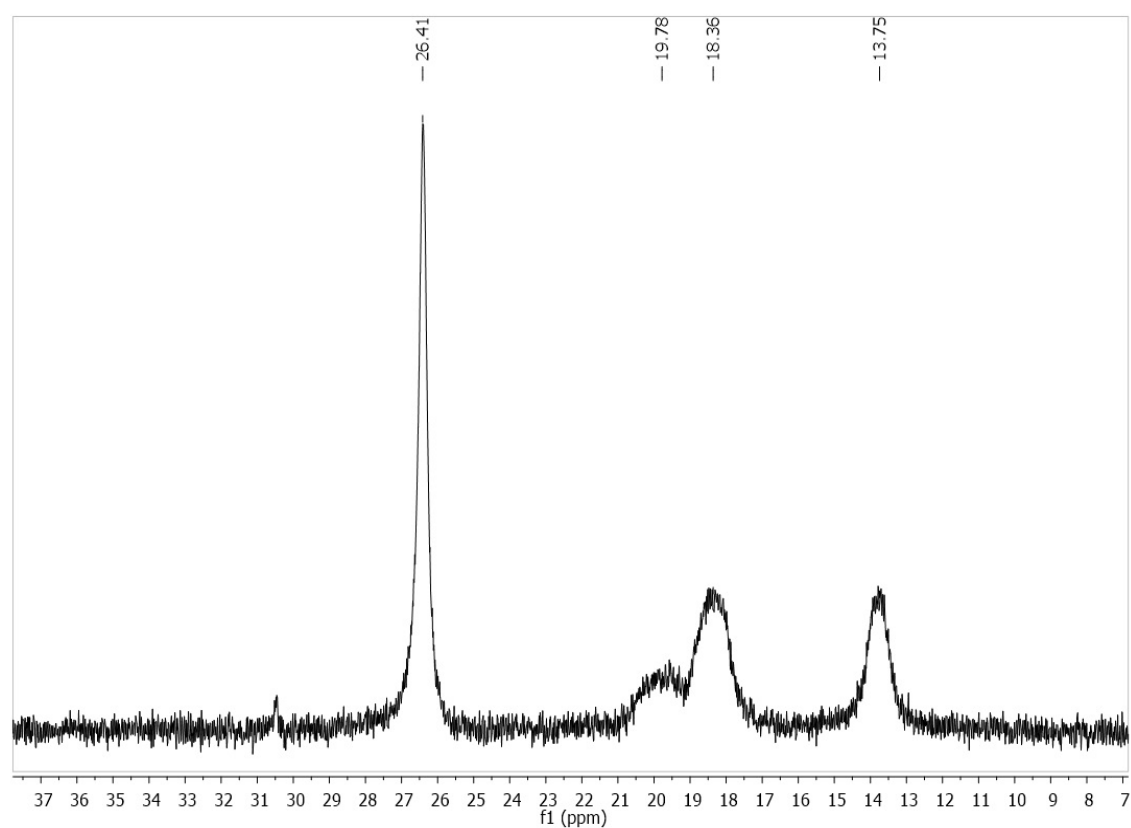
Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de **6** en CDCl_3



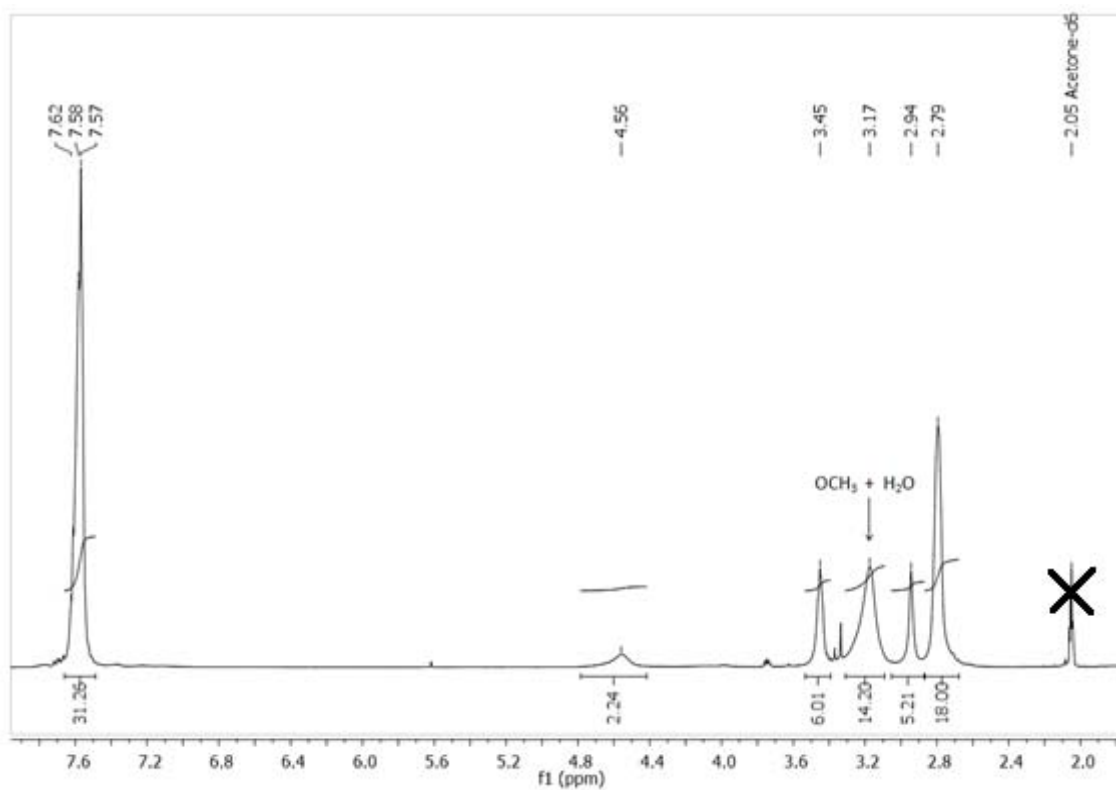
DATOS DE *nongem-trans*-[N₃P₃(NMe₂)₃(NHCH₂CH₂OCH₃)₃(AgPPh₃)₂](TfO)₂ (7)



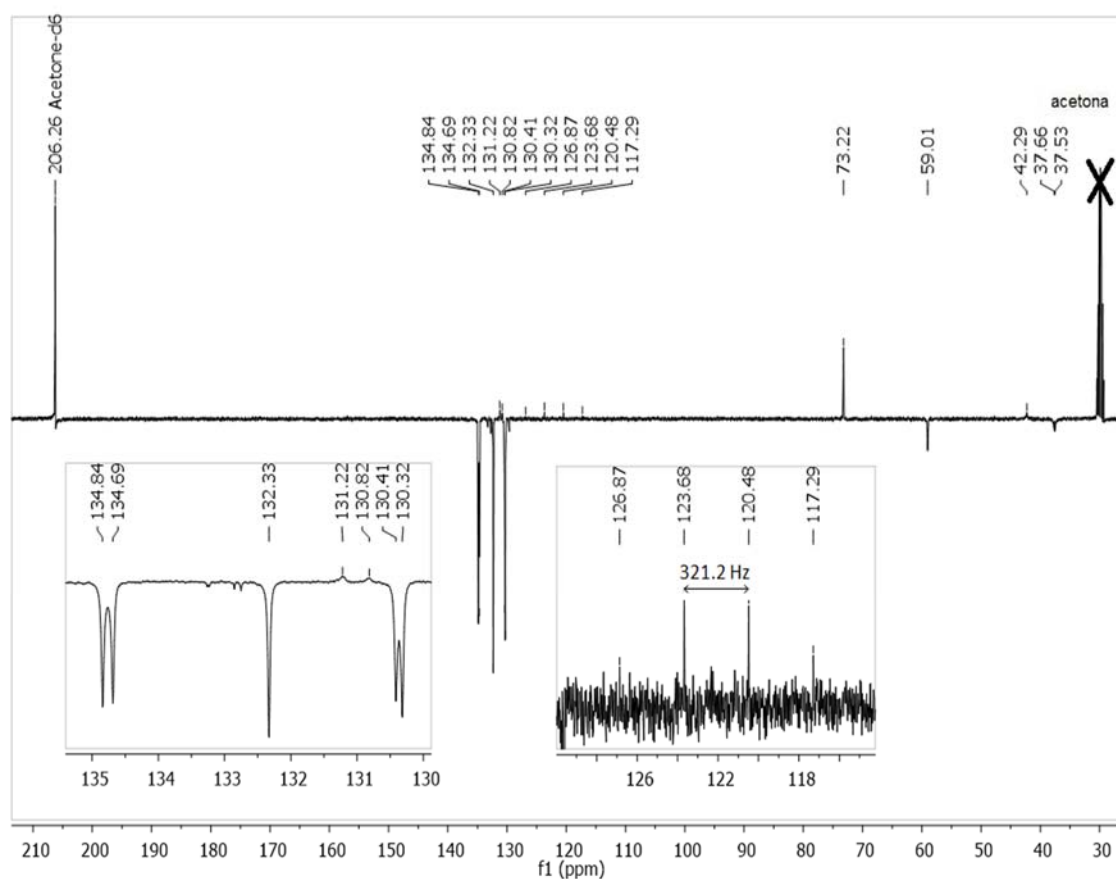
Espectro IR de 7



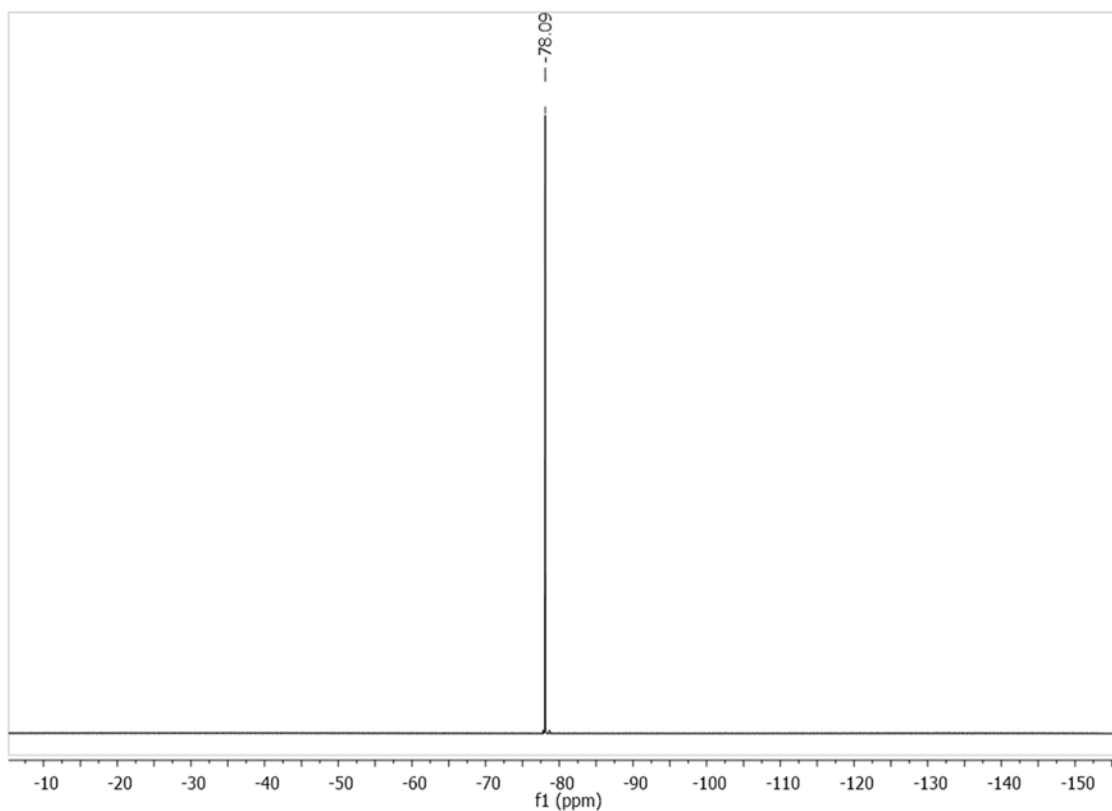
Espectro RMN de ³¹P{¹H} 7 en (CD₃)₂CO



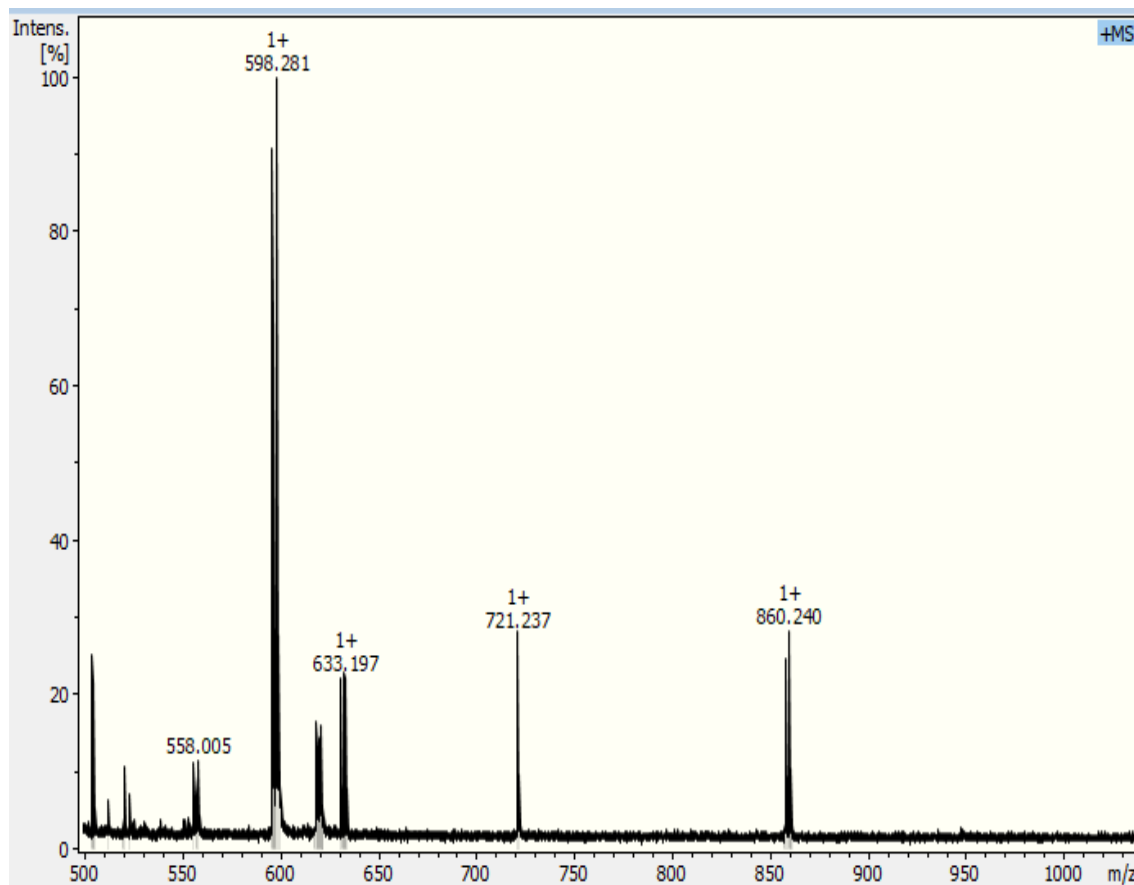
Espectro RMN de ¹H 7 en (CD₃)₂CO



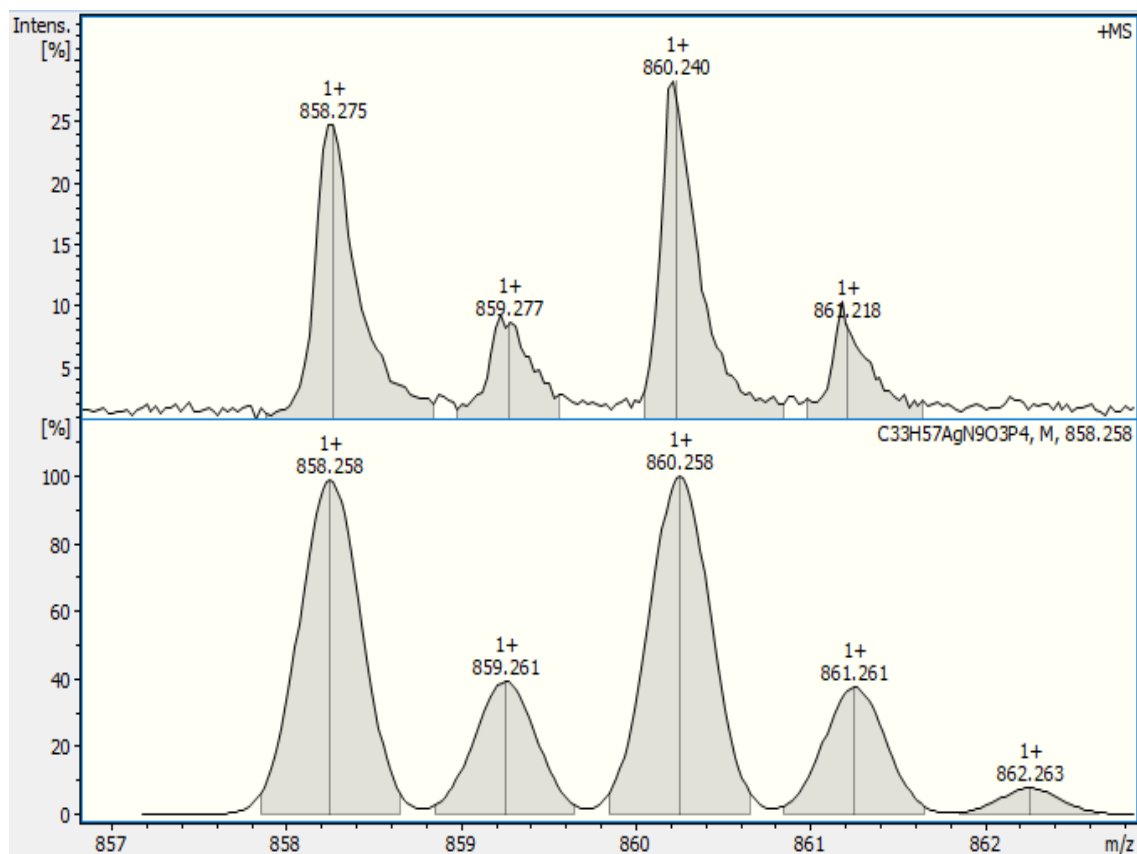
Espectro RMN de ¹³C{¹H} (APT) de 7 en (CD₃)₂CO



Espectro RMN de ¹⁹F de 7 en CDCl₃



Espectro de masas MALDI+ (matriz DCTB) de 7



Espectro de masas MALDI⁺ (matriz DCTB) de 7. Distribución isotópica experimental y teórica del ion $[M-AgPPh_3-2TfO]^+$.